

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905

THÈSE

N^o

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le vendredi 21 juillet 1905

PAR M. LAGUESSE

MÉDICATION PHOSPHORÉE

Essais expérimentaux et cliniques
d'une Albumine phosphorée synthétique

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges : MM. GAUCHER, professeur.

BALTHAZARD }
MACAIGNE } agrégés.

PARIS

IMPRIMERIE ARNOLD MULLER

36, RUE DE SEINE, 36

—
1905

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M.	DEBOVE.
Professeurs		MM.
Anatomie.....		POIRIER
Physiologie.....		CH. RICHET
Physique médicale.....		GARIEL
Chimie organique et chimie générale.....		GAUTIER
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD
Pathologie médicale.....	}	HUTINEL
		BRISSAUD
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....		CORNIL
Histologie.....		MATHIAS-DUVAL
Opérations et appareils.....		SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale.....		POUCHET.
Thérapeutique.....		GILBERT.
Hygiène.....		CHANTEMESSÉ.
Médecine légale.....		BROUARDEL.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....		ROGER.
	}	HAYEM
Clinique médicale.....		DIEULAFOY.
	}	DEBOVE.
		LANDOUZY
Maladies des enfants.....		GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des mal. de l'encéphale...		JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.....		RAYMOND.
	}	LE DENTU.
Clinique chirurgicale.....		TERRIER.
	}	BERGER.
		RECLUS.
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Clinique d'accouchements.....	}	BUDIN.
		PINARD.
Clinique gynécologique.....		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....		KIRMISSON.

Agrévés en exercice

MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	GOSSET.	MERY.
BALTHAZARD.	GOUGET.	MORESTIN.
BRANCA.	GUIART.	POTOCKI.
BEZANÇON.	JEANSELME.	PROUST.
BRINDEAU.	LABBÉ.	RENON.
BROCA (André).	LANGLOIS.	RICHAUD.
CARNOT.	LAUNOIS.	RIEFFEL (chef des tra-
CLAUDE.	LEGRY.	vaux anatomiques).
CUNEO.	LEGUEU.	TEISSIER.
DEMELIN.	LEPAGE.	THIROLOIX.
DESGREZ.	MACAIGNE.	VAQUEZ.
DUPRÉ.	MAILLARD.	WALLICH.
DUVAL.	MARION.	
FAURE.	MAUCLAIRE.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'hôpital Laënnec

Officier de la Légion d'Honneur

EN RECONNAISSANCE DU GRAND HONNEUR QU'IL NOUS FAIT
EN ACCEPTANT LA PRÉSIDENTENCE DE NOTRE THÈSE.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Le Phosphore dans l'organisme

L'organisme d'un adulte de poids moyen renferme, soit à l'état de combinaisons minérales, soit à l'état de combinaisons organiques, 1.600 grammes environ d'acide phosphorique ainsi réparti :

ORGANES	ACIDE PHOSPHORIQUE contenu DANS LES CENDRES	AUTEURS DES ANALYSES
Système osseux.....	1400 gr.	C. v. Voit* (1).
Système musculaire.....	130	
Système nerveux.....	12	
Foie.....	10	F. Krüger (2).
Poumons.....	5 05	L. Teissier (3).
Sang complet.....	4	G. Bunge (4).
Rate.....	2	F. Krüger (2).
Reins.....	0 30	H. Gossmann (5).
Soit.....	1564 gr. 30	

Le reste, 35 grammes environ, est contenu dans la peau et dans ses annexes, dans le tube digestif et dans les glandes.

Au moment de la naissance, un enfant bien développé contient un peu plus de 40 grammes d'acide phosphorique.

« Pendant la période de croissance, qui est à peu près de vingt ans, l'homme retient, comme on voit, plus de trois livres d'acide phosphorique, soit près de 75 grammes en moyenne, par an, et plus de 0 gr. 20 par jour. » (A. Gilbert) (6).

(*) Les chiffres dans le texte reportent aux indications bibliographiques placées à la fin de ce travail.

D'autre part, même pendant la période de croissance, même à l'état d'inanition, comme l'ont démontré les observations des jeûneurs Succi, Cetti et Breithaupt par Luciani (7) et par Munk (8) et l'auto-observation du docteur Keller (9), l'homme élimine normalement, par les urines et par les fèces, une certaine quantité d'acide phosphorique qu'on évalue, en moyenne, à 0 gr. 035 par kilogramme d'homme adulte et par 24 heures.

Chez l'enfant, l'élimination est plus abondante encore.

* * *

Pour constituer ses tissus et ses organes, pour couvrir les pertes journalières de son organisme, l'homme a donc besoin de phosphore. Normalement, c'est dans les combinaisons phosphorées des aliments qu'il le trouve et il est actuellement démontré que la suppression absolue du phosphore alimentaire est incompatible avec l'existence.

En effet, un animal à qui l'on donne une nourriture aussi pauvre que possible en phosphore continue à éliminer des quantités notables d'acide phosphorique provenant évidemment de ses propres tissus. Quand il a épuisé toutes ses réserves phosphorées disponibles l'animal meurt. La mort surviendrait même plus rapidement que chez les animaux soumis à l'inanition complète.

C'est la conclusion des expériences de Forster (10). Cet auteur a nourri des chiens exclusivement avec de la viande longtemps macérée dans de l'eau distillée et privée par ce moyen de toutes ses matières salines solubles riches en phosphore.

Deux chiens soumis à ce régime sont morts, respectivement 24 jours et 33 jours, après le début de l'expérience, ayant perdu sur leurs propres réserves les quantités suivantes d'acide phosphorique et d'azote :

	POIDS	DURÉE DE L'EXPÉRIENCE	AZOTE ÉLIMINÉ	ACIDE PHOSPHORIQUE ÉLIMINÉ
1 ^{er} chien	24 kg. 170	33 jours.	60 gr.	24 gr.
2 ^e chien	30 kg.	24 jours.	29 gr. 80	29 gr. 80

Comme on le voit, ce n'est pas aux pertes en azote, relativement modérées et parfaitement compatibles avec la survie, mais aux pertes en acide phosphorique qu'il faut attribuer la mort des deux animaux.

On peut encore tirer de l'expérience de Forster et de celles des jeûneurs professionnels cités plus haut cette notion, que l'élimination de l'acide phosphorique n'est pas, en tous cas, sous la dépendance du phosphore introduit par les aliments, qu'elle se poursuit même avec un régime alimentaire privé de combinaisons phosphorées, même dans les périodes d'inanition. Il faut conclure avec M. le professeur Gilbert « que la désassimilation du phosphore est un corollaire nécessaire des phénomènes vitaux ».

Ainsi s'éclaire l'aphorisme connu de Bouchard : « Sans phosphore nulle cellule ne peut se former, ni même subsister ».



L'homme sain reçoit, par une alimentation normale, assez de phosphore pour que les pertes de son organisme soient compensées. Mais dans certains états physiologiques ou pathologiques, soit que les besoins de l'organisme augmentent (grossesse) ou que l'apport du phosphore alimentaire diminue (diète prolongée), soit que la désassimilation phosphorée s'accélère (phosphaturie), cette compensation nécessaire ne s'établit pas.

Il n'est pas toujours possible de restituer à l'organisme malade par une simple augmentation de la ration alimentaire le phosphore qui lui fait défaut. Ce moyen suppose, en effet, l'intégrité des fonctions digestives et d'assimilation qui la plupart du temps participent à la déchéance générale; d'ailleurs, ce ne serait pas là une médication purement phosphorée.

C'est donc sous la forme médicamenteuse que le phosphore est administré.

La Médication phosphorée

Les modes d'administration du phosphore ont évolué avec les progrès de la physiologie et de l'histo-chimie; on peut les ramener schématiquement à trois types.

On emploie, en effet, le phosphore en nature, ses combinaisons minérales et ses combinaisons organiques.

Phosphore. — L'action du phosphore est depuis longtemps connue : « A petites doses, écrivait Gubler, il détermine dès le premier jour ou les jours suivants des symptômes d'excitation nerveuse et d'éréthisme vasculaire : le pouls devient plus développé et plus fréquent; il y a de l'expansion périphérique, la température du corps s'élève, la peau devient sudorale malgré l'augmentation de la diurèse aqueuse. En même temps, l'activité mentale et le pouvoir musculaire s'accroissent, le tour d'esprit devient gai et la sensibilité tactile s'exalte; à doses plus fortes, ces phénomènes s'exagèrent jusqu'à devenir des accidents » (11).

G. Wegner et Kassowitz ont étudié l'action du phosphore sur le développement du tissu osseux et, ayant observé sous l'influence de petites doses une condensation de la substance spongieuse des os, ont préconisé son emploi dans le rachitisme.

D'après Kassowitz, le phosphore, à la dose de 1/2 milligramme à 2 milligrammes par jour triomphe en quelques semaines de tous les cas de rachitisme. Hagenbach, Cavali sont partisans de sa méthode; par contre, d'autres expérimentateurs ont été moins heureux et repoussent plus ou moins le traitement phosphoré. M. Comby conclut à l'infériorité du traitement de Kassowitz sur la thérapeutique traditionnelle (12).

D'ailleurs le phosphore ne doit être donné qu'avec une extrême prudence; c'est un remède dangereux, très toxique, difficile à

doser, d'un maniement délicat, souvent mal toléré et son emploi prolongé peut amener des troubles graves.

Il est, pour ces raisons, généralement abandonné.

* * *

Combinaisons minérales. — Sous l'influence des travaux de Liebig, élucidant le rôle important des phosphates inorganiques dans la nutrition des plantes, à une époque où l'on pensait que les phosphates minéraux révélés par l'analyse dans les cendres des os et des parties molles préexistaient sous cette forme dans les tissus animaux et dans les aliments, on eut l'idée, évidemment logique, d'utiliser en thérapeutique les propriétés qu'on attribuait aux phosphates. C'est alors qu'on préconisa tour à tour diverses combinaisons minérales du phosphore : phosphates monocalcique, soluble, bicalcique et tricalcique, insolubles, phosphate de soude, chlorhydro-phosphates, hypophosphites de chaux et de soude.

Des expérimentations nombreuses et précises, les progrès de la physiologie et de l'histo-chimie ont totalement modifié nos conceptions sur l'utilité de ces préparations minérales et plus encore sur l'état statique du phosphore dans l'organisme.

Chéry-Lestage, Sanson, Caulet ont démontré que le phosphate de chaux, qu'on l'ingère à l'état de phosphate tricalcique insoluble ou à l'état de phosphate acide soluble ne se fixe pas dans l'économie et s'élimine soit avec les matières fécales soit par l'urine.

Heiden ayant pris douze cobayes, qu'il divisa en séries aussi identiques que possible, administra pendant cent quarante-trois jours du phosphate de chaux mélangé aux aliments à une moitié de chaque série divisée en deux sous-séries égales et observa l'autre moitié comme témoin. Le seul résultat appréciable fut l'augmentation du sel dans les fèces.

Weiske (13) a montré qu'en ajoutant du phosphate de chaux aux aliments des vaches laitières le phosphate n'est pas éliminé par le lait.

Storch (14), injectant sous la peau d'animaux en inanition du phosphate de sodium, n'observa aucune diminution des pertes en phosphore de ces animaux.

Enfin Zadik (15), cité par M. A. Gilbert, a réalisé l'expérience suivante :

Un chien de 16 kilogrammes recevait chaque jour 100 grammes

de lard, 16 grammes d'amidon de riz, 80 grammes de caséine, ce qui correspondait à 11 gr. 65 d'azote et 0 gr. 60 de phosphore à l'état organique, et 33 grammes de sels minéraux parmi lesquels les phosphates contenant 0 gr. 41 de phosphore. — La ration renfermait, comme on voit, 1 gr. 01 de ce métalloïde dont 0 gr. 41 sous forme minérale.

Six jours de ce régime permirent au chien de retenir 12 gr. 05 d'azote et 0 gr. 45 de phosphore.

On remplaça alors dans la ration précédente les 80 grammes de caséine contenant 0 gr. 60 de phosphore organique par 70 grammes d'édestine — albuminoïde végétal exempt de phosphore — et l'on compléta la ration phosphorée par une quantité correspondante de phosphates minéraux, de façon à offrir au chien comme dans la première période de l'expérience 1 gr. 01 de phosphore par jour, mais à l'état exclusivement inorganique.

Pendant les cinq jours qui suivirent ce changement de régime le chien retint bien 5 gr. 94 d'azote mais élimina en plus de la totalité du phosphore ingéré 0 gr. 65 provenant de ses propres réserves — comme s'il était en inanition phosphorée complète.

M. A. Gilbert, par des expériences analogues faites sur l'homme, arrive à des résultats identiques et conclut : « les phosphates minéraux sont incapables de remplir les fonctions du phosphore alimentaire ».

* * *

Combinaisons organiques. — Tous ces résultats sont en concordance avec les connaissances actuelles sur l'état statique du phosphore dans l'organisme et dans les aliments. De ce qu'on avait trouvé dans les cendres, des tissus animaux ou végétaux des phosphates, on ne pouvait légitimement déduire la présence de ces mêmes sels dans les tissus vivants; l'analyse immédiate seule pouvait nous renseigner sur ce point; or, s'il est vrai que dans les os, les dents, les phosphates minéraux prédominent, les recherches récentes ont nettement établi que la plus grande partie du phosphore contenu dans les parties molles est constituée par des combinaisons organiques.

Voici quelques chiffres (*).

(*) Nous les empruntons au travail de MM. A. Gilbert et S. Posternak, « La Médication phosphorée envisagée au point de vue des échanges nutritifs de l'organisme ». (Monographies cliniques. — Masson, 1903.)

Dans le cerveau, d'après les analyses de Baumstark (16), on trouve dans chacune des substances blanche et grise :

	Substance blanche	Substance grise
Phosphore du protagon en pour cent du phosphore total.....	6.5	3.7
Phosphore du protagon en pour cent de l'extrait éthéré.....	78.0	76.0
Phosphore du protagon en pour cent de la nucléine.....	2.4	1.6
	86.9	81.3

Soit, en moyenne, 84 pour 100 du phosphore total sous forme organique.

Dans les muscles, sur 0 gr. 45 d'acide phosphorique contenus dans 100 grammes, on trouve :

	Acide phosphorique
Lécithine (17).....	0.060
Acide phosphocarnique (18).....	0.039
Combinaisons phosphorées solubles dans l'eau et non précipitables par la chaux.	0.039
Nucléine (19).....	0.008
Combinaisons organiques insolubles dans l'eau, la nucléine exceptée....	0.128
Soit.....	0.274

C'est-à-dire 60 pour 100 environ du phosphore total à l'état organique.

Les leucocytes, d'après Lilienfeld contiennent, sous forme de leuconucléines et de lécithine, 86 pour 100 du phosphore total sous forme organique.

Le lait de femme nous présente le phosphore exclusivement sous la forme organique: un litre de ce lait contient 0 gr. 43 à 0 gr. 48 d'acide phosphorique, soit :

	Acide phosphorique
Caséine (20).....	0.132
Lécithine (21).....	0.153
Nucléine (22).....	0.171
En tout.....	0.456

Presque toute la réserve phosphorée de l'œuf, contenue dans le

jaune, est constituée par des combinaisons phospho-organiques ; un jaune d'œuf contient en effet :

	Acide phosphorique
Lécithine.....	0.071
Vitelline ou hématogène de Bunge.....	0.059

On n'y trouve pas, selon Liebermann (22), de phosphates minéraux.

Enfin, dans les végétaux, on trouve le phosphore sous forme de lécithine, de nucléines vraies ou de paranucléines et plus encore, d'après les recherches récentes de MM. Gilbert et Posternak sous forme d'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique.

*
* *

Les résultats négatifs de l'expérimentation des phosphates, leur efficacité discutable en clinique, ce que nous savons de l'état du phosphore dans les tissus vivants et cette notion dont Claude Bernard eut l'intuition que les substances salines ne pouvaient se fixer dans l'organisme si elles ne lui étaient présentées en combinaisons organiques expliquent et nécessitent l'orientation nouvelle de la médication phosphorée.

Ce sont donc les combinaisons organiques du phosphore qu'on devrait logiquement employer.

Horbaczewski (23) et presque simultanément Germain Sée (24), en 1893, administrèrent à des malades un médicament phospho-organique, la nucléine. Ce dernier auteur obtint, dans quelques cas de pneumonie grave des résultats heureux : « les effets salutaires de la nucléine se sont montrés en 36 heures, dès le quatrième ou cinquième jour de la maladie. Chez les tuberculeux, au contraire, la nucléine eut une action révélatrice comparable à celle de la tuberculine. »

En 1894-95, A. Robin (25) consacra aux glycérophosphates un mémoire resté classique. Pour lui, le glycérophosphate de chaux, en injection sous-cutanée, à la dose de 25 centigrammes, augmente le résidu total de l'urine, le taux de l'urée, des chlorures, des sulfates, de la chaux, de la magnésie, de la potasse, le coefficient de l'oxydation du soufre, le coefficient de l'oxydation azotée.

$$\left(\frac{\text{Azote total}}{\text{Azote de l'urée}} \right)$$

Il exercerait donc une accélération puissante sur la nutrition des

organes, une accélération des échanges azotés sans influence appréciable sur la formation de l'acide urique, une stimulation générale de l'organisme.

A la même époque Kossel (26) et ses élèves Gumlich (27) et Popoff (28) démontrent l'absorption parfaite des nucléines qu'on croyait inutilisables par l'organisme en raison de leur résistance à la digestion pepsique.

En 1895-95 paraissaient les travaux de Danilewski (29) sur le rôle de la lécithine comme excitant de la croissance. Voici les résultats de ses principales expériences :

Une racine de cresson plongée dans de l'eau lécithinée doublerait de longueur par rapport à la plante de contrôle et se couvrirait de poils en plus grande quantité que la racine normale.

Du frai de grenouille immergé dans de l'eau lécithinée donnerait des têtards plus développés que du frai immergé dans de l'eau ordinaire.

Enfin, sous l'influence d'injections sous-cutanées de cette substance, faites à des chiens, Danilewski aurait constaté une élévation du taux de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges, une grande excitation de la croissance, une vivacité anormale de l'intelligence. Il en concluait que la lécithine avait une influence stimulatrice directe sur le processus de multiplication des éléments cellulaires.

Quoique Wildiers (30) ait contesté ces résultats, on peut dire que d'une façon générale ils ont été acceptés et vérifiés.

MM. Desgrez et Aly-Zakybey (31) ont conclu d'expériences faites sur des cobayes dans le laboratoire du professeur Bouchard « que les lécithines injectées sous la peau exercent sur les échanges nutritifs une action favorable se manifestant par une augmentation de l'élaboration azotée, une fixation notable du phosphore, un accroissement marqué du poids des animaux. »

Enfin MM. Gilbert et Fournier (32) ont fait les mêmes constatations.

Sur les effets cliniques des lécithines, nous avons surtout des mémoires italiens.

C. Serono, de Turin (33), expérimenta sur lui-même et sur des neurasthéniques, des tuberculeux et des vieillards. Il nota une amélioration de l'état général et des forces, une augmentation de l'appétit et du poids, une stimulation évidente de l'hématopoïèse et

conclut « que l'action reconstituante de la lécithine était comparable à celle de l'arsenic, mais beaucoup plus rapide. »

D'autres auteurs Micheli (34), Tonelli (35), Muggia (36), Magnani (37), Foa (38) en Italie ; Gilbert, Fournier et Mercier en France confirmèrent dans leurs grandes lignes les constatations de Serono.

Il est essentiel cependant de noter que les doses de lécithine qu'on utilise habituellement en clinique ne sont nullement comparables à celles qu'ont employées les expérimentateurs sur les cobayes ou les lapins.

Comme l'établit fort judicieusement M. Gilbert, (39) les doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 25 par jour recommandées pour un adulte correspondent à peu près à 9 à 25 milligrammes d'acide phosphorique. « Ces quantités de lécithine, qui se trouvent déjà dans un quart de jaune d'œuf, représentent des doses vraiment homéopathiques puisqu'il s'agit d'influencer la nutrition phosphorée, qui se mesure, comme on sait, par deux grammes d'acide phosphorique, en moyenne par jour. »

Ce n'est pas 10 ou 25 centigrammes par jour de lécithine pure qu'il faudrait donner à un adulte pour obtenir des effets comparables à ceux qu'on observe sur les cobayes, mais 6 à 12 grammes environ. Des raisons économiques — et la répugnance des malades — ne permettent qu'exceptionnellement de réaliser cette médication coûteuse ; d'autre part, les diverses lécithines du commerce ne sont pas toujours rigoureusement comparables entre elles, particulièrement au point de vue de leur richesse en phosphore ; enfin l'expérience clinique a démontré que les bons résultats de la lécithine sont toujours très passagers, qu'elle produit de l'agitation et de la fièvre chez les tuberculeux (Colleville).

Cette action néfaste semble tenir à un élément toxique inséparable de la lécithine de l'œuf, la choline ; Bokay (40) étudiant l'action des diastases protéo et lipolitiques sur la lécithine constata en effet que cette graisse phosphorée se décompose sous l'influence de la lipase pancréatique en acides gras, en choline et en acide glycérophosphorique et qu'elle n'est attaquée ni par la pepsine, ni par la pancréatine ; Hasebrok (41) montra que la choline fermente facilement en donnant naissance à de l'acide carbonique, à de l'ammoniaque et à du gaz des marais.

En raison de ces divers inconvénients, et de leur prix élevé,

les lécithines ne sont donc pas le médicament phosphoré de choix.

On a proposé d'autres combinaisons phospho-organiques : les acides nucléiniques, par exemple, dont l'emploi n'irait pas toujours sans inconvénients et plus récemment l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique, principe phospho-organique des végétaux dont MM. Gilbert et Posternak ont étudié l'action sur l'homme sain et sur le malade avec d'excellents résultats.

Enfin on a expérimenté depuis quelques années divers produits phosphorés dans lesquels l'acide phosphorique est artificiellement combiné à l'albumine ; différents auteurs, notamment le professeur Kocher (42) à Berne, Schœrges (43) à Berlin, A. Desgrez et Aly-Zaky bey (44) à Paris, ont étudié une combinaison définie de ce genre, connue sous le nom de protyline, et dont la composition centésimale correspond au titre moyen des nucléines en acide phosphorique.

Dans les pages suivantes nous résumerons les principaux travaux expérimentaux et cliniques publiés sur ce médicament nouveau et les résultats que nous-mêmes avons observés ; nous indiquerons d'abord les caractéristiques physiques et chimiques de cette albumine phosphorée.

Propriétés physiques et chimiques de la Protylene

D'une étude de Scharges (45) sur la protylene et les préparations organiques de phosphore nous citerons, en résumant, les lignes suivantes :

« Quand on étudie la composition chimique du contenu des cellules, on reconnaît que les albuminoïdes ne participent pas à l'état libre aux fonctions des cellules, mais qu'elles ne forment qu'une partie de combinaisons encore plus complexes (Kossel, *Arch. d'anat. et phys.*, 1893, p. 175).

« Hoppe-Seiler a déterminé la nature de ces matériaux, que l'on peut rencontrer dans toute cellule en voie de développement et qui renferment des corps albuminoïdes associés à une molécule annexe; il leur a donné le nom de « protéïdes » en raison de l'analogie qui existe dans un certain sens avec les glucosides.

« Dans les protéïdes, le groupe albumine domine les propriétés de toute la molécule, car elles sont des albuminoïdes d'après leur manière d'être et il est souvent très difficile d'établir s'il existe une substance albuminoïde simple ou une albumine complexe, c'est-à-dire associée à des groupes annexes.

« Les protéïdes se dédoublent naturellement en leurs constituants et il en résulte comme produits de dédoublement de l'albumine et des groupes annexes. Ces derniers sont appelés groupes prosthétiques.

« Précisément, les groupes prosthétiques paraissent être des substances jouant un rôle actif dans les fonctions vitales et participer, non seulement à la formation de corps albuminoïdes extrêmement complexes, mais bien plus encore à la formation des organes mêmes.

« Dans cette direction, un champ nouveau et fécond s'ouvrait pour la synthèse de médicaments et de préparations diététiques en

partant de l'idée d'annexer des groupes prosthétiques à la molécule d'albumine. La nature nous en donne précisément des exemples remarquables dans les nucléines qui contiennent des acides nucléiniques (molécule renfermant du phosphore et de l'azote), comme groupes prosthétiques annexés à la molécule d'albumine.

« Les nucléines se retrouvent même combinées avec l'albumine sous forme de nucléo-protéine. Kossel a constaté que les acides nucléiniques diffèrent beaucoup entre eux, au point de vue de la composition chimique : c'est ainsi que l'acide nucléinique retiré de la levure se distingue de l'acide nucléinique d'origine animale. Mais dans toutes les nucléines ou les acides nucléiniques on trouve du phosphore, et il est du plus grand intérêt de savoir sous quelle forme.

« L'étude des produits de dédoublement peut seule donner une réponse à cette question.

« Les alcalis, comme on sait, décomposent déjà l'acide nucléinique à la température ordinaire. Dans ce cas, la partie organique est plus ou moins dédoublée, de sorte qu'on arrive à des combinaisons de plus en plus riches en phosphore, c'est-à-dire à des combinaisons contenant une proportion plus grande de phosphore. Un de ces produits de dédoublement est l'acide plasminique de Kossel. Cet observateur mentionne que l'acide plasminique, soluble dans l'eau comme les acides nucléiniques, précipite l'albumine ; les précipités devraient donc être considérés comme des nucléines artificielles, s'il n'existait pas déjà dans les acides, les produits de dédoublement de la nucléine.

« En traitant l'acide plasminique par les acides bouillants étendus, il se forme des bases de nucléines (guanine, adénine), des substances organiques azotées non encore étudiées. Enfin l'acide phosphorique, d'après l'hypothèse de Kossel, est contenu dans l'acide nucléinique, et, par conséquent, dans les nucléines et les nucléo-protéides sous forme d'anhydride.

« Kossel professe l'opinion que, dans l'acide nucléinique, on doit admettre une réunion de plusieurs molécules d'acide phosphorique avec mise en liberté d'eau.

« Ces recherches et des expériences faites avec les anhydrides phosphoriques ont conduit à la préparation de la protyline ».

On obtient ce produit par une réaction prolongée de l'acide

orthophosphorique, deshydraté par évaporation, puis dissous dans une petite quantité fixe d'eau, pour avoir un titre constant, sur l'albumine du blanc d'œuf préalablement soumise à la dialyse de façon à la séparer de ses sels; la combinaison recueillie est une poudre blanche, amorphe, inodore, de saveur faible, légèrement salée, titrant 6.16 pour 100 d'anhydride phosphorique.

Pas plus que l'albumine et les nucléines, une telle préparation ne peut être représentée par une formule chimique déterminée; mais on peut évaluer avec précision sa composition centésimale qui la rapproche des nucléines. — Liebermann, d'ailleurs, avait déjà signalé que la combinaison insoluble obtenue en versant de l'acide métaphosphorique dans une solution d'albumine d'œuf présente toutes les propriétés d'une nucléine (Armand Gautier. Chimie biologique, p. 191). — A cause de cette composition et de ses propriétés chimiques, la protyline a été rangée par les auteurs qui l'ont étudiée, dans le groupe des nucléines.

Le tableau comparatif suivant indique la composition centésimale de quelques nucléines définies (46) et de la protyline.

	NUCLÉINE de la laitance	NUCLÉINE du jaune d'œuf	NUCLÉINE du lait	NUCLÉINE de la levure	NUCLÉINE du cerveau	PROTYLINE
Carbone.....	36.1	42.11	48.5	40.8	50.5	43.82
Hydrogène.....	5.1	6.08	7.1	5.4	7.8	7.51
Azote.....	13.1	14.33	13.3	16.0	13.2	12.98
Phosphore.....	9.6	5.19	4.6	6.2	2.1	2.7
Soufre.....	»	0.55	»	0.38	»	1.5
	D'après Miescher.	D'après Bunge.	D'après Lubavine.	D'après Kossel.	D'après Miescher.	D'après A. Scherger, A. Desgrez.

Cette composition est constante. Elle ne pourrait varier que dans les proportions où varierait la composition de l'albumine servant à la préparation. — Avec des albumines de même extraction, recueillies dans la même saison et au même moment, précipitées par un anhydride phosphorique pur et bien déterminé — conditions qu'on réalise dans la préparation — ces variations sont dans tous les cas insensibles.

Ou peut déjà s'en assurer par l'analyse qui révèle la fixité de composition centésimale, mais les propriétés mêmes de la protyline nous fournissent un moyen plus élégant et plus précis de le vérifier.

La protyline, en effet — et c'est une nouvelle raison pour la rapprocher des nucléines — de même que les nucléines, peut s'unir aux halogènes et à des métaux (brome, iode, fer), en donnant des produits plus complexes. Cette propriété résulte de ce que dans les nucléines, la molécule tout entière n'est pas occupée par le noyau phosphoré et reste partiellement libre pour d'autres combinaisons.

Or, on a réalisé ces combinaisons de la protyline avec le fer et le brome (ferri-protyline, bromo-protyline). Ces combinaisons se font toujours dans des proportions rigoureuses, et rien ne saurait mieux témoigner de la composition fixe et constante du médicament. Il est facile, en effet, d'analyser les quantités de fer et de brome contenues dans l'unité de ferri- et de bromo-protyline. Dans l'expérience inverse, à l'unité de fer ou de brome se combinent toujours des quantités fixes de protyline pure.

La combinaison avec le fer titre exactement et dans tous les cas : 2, 3 pour 100 de fer,

La combinaison avec le brome : 4 pour 100 de brome.

La protyline est insoluble dans l'eau, l'alcool et la glycérine, insoluble dans les solutions acides faibles, soluble dans les acides minéraux en excès, soluble dans les alcalis, d'où l'acide acétique la précipite.

Répandue avec de l'eau sur le papier de tournesol, elle le rougit, mais elle ne bleuit pas le papier Congo.

Dans l'acide chlorhydrique à chaud, elle se dissout en se dédoublant ; la solution d'abord rougeâtre devient ensuite bleu-violacée ; le liquide filtré contient de l'acide phosphorique.

Elle se gonfle, comme la gélatine, dans une solution concentrée d'ammoniaque.

Elle brûle en se boursoufflant fortement, comme les albumines ; le résidu est impondérable.

L'acide nitrique la colore en jaune comme toutes les albuminoïdes ; délayée dans l'eau et chauffée avec le réactif de Millon, la protyline se colore en rose rouge (Réaction de la tyrosine : acide paraoxyphénylpropionique).

Elle résiste à la digestion pepsique, mais non à celle de la trypsine.

Pour la détermination centisémale du phosphore de la protyline, Schœrges indique la méthode suivante, due au Dr Paul Schwartz;

3 grammes de protyline sont finement triturés avec 45 grammes d'un mélange (1:2) de soude et d'azotate de potasse, mis dans une capsule de porcelaine, en ayant soin de laisser à la partie supérieure une légère couche du mélange soude-azotate de potasse, puis fondus. — On dissout ensuite, dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique, la matière fondue.

La solution fortement chlorhydrique est mise à bouillir pendant trois heures, afin de transformer tout l'acide phosphorique en acide orthophosphorique; on évapore encore un peu et l'on filtre. Puis on sature avec de l'ammoniaque en solution concentrée, ce qui amène la précipitation d'une petite quantité de phosphates, qu'on sépare par filtration. La solution filtrée (A) est provisoirement mise de côté.

Pendant ce temps, les phosphates recueillis sur le filtre sont dissous dans l'acide azotique étendu, additionné d'un peu d'ammoniaque, de façon que la solution reste encore faiblement acide, et d'une petite quantité d'azotate d'ammonium (10 centimètres cubes d'une solution à 1:1). On précipite avec la solution de molybdène à 60° environ.

On peut accélérer la précipitation par le chauffage au bain-marie. Après un repos de deux heures, ou, si l'on emploie le bain-marie, au bout d'une heure, on filtre et on lave deux ou trois fois le précipité phosphomolybdique avec de l'azotate d'ammoniaque, renfermant un peu d'acide azotique libre. (100 grammes de nitrate d'ammonium et 10 centimètres cubes d'une solution à 25 pour 100 d'acide azotique pour un litre.)

Le précipité est alors dissous sur le filtre avec une solution ammoniacale à 2 1/2 pour 100, et le filtre est lavé quatre ou cinq fois avec la même solution.

Cette solution (B) est ajoutée à la solution (A) primitivement réservée.

Après refroidissement complet on ajoute, en agitant constamment, un mélange de magnésie (préparé à la façon habituelle avec le chlorure de magnésium); on remue encore pendant cinq minutes sans frotter les parois du verre, et on ajoute à la mixture

1/4 de son volume d'ammoniaque concentrée. On laisse reposer le précipité pendant la nuit. On filtre ensuite et on lave avec la solution ammoniacale jusqu'à ce que l'eau de lavage donne à peine un trouble opalescent par le nitrate d'argent, après addition d'acide azotique en excès.

Le précipité, après un fort grillage, est pesé comme pyrophosphate de magnésium.

$$1 \text{ gr. Mg}^2 \text{ P}^2 \text{ O}^7 = 0 \text{ gr. } 2784 \text{ P} = 0 \text{ gr. } 6376 \text{ P}^2 \text{ O}^5$$

La détermination par cette méthode donne pour la protyline

$$2,7 \text{ pour } 100 \text{ P} \quad \text{ou} \quad 6,16 \text{ pour } 100 \text{ P}^2 \text{ O}^5$$

Étude Physiologique

Toxicité. — Aucun des auteurs qui ont étudié la protyline ne signale de phénomènes d'intolérance aux doses où elle a été généralement prescrite (2 à 20 grammes par jour). Il semble que des doses même de beaucoup plus élevées ne soient nullement toxiques. Nous avons pu, en effet, pendant cinq jours consécutifs, prendre quotidiennement 50 grammes de protyline sans observer aucun autre trouble qu'une excitation très légère et un peu de constipation.



Influence sur la nutrition. — MM. A. Desgrez et Aly-Zaky bey (44) (Paris), Bazzilacupo (47) (Naples), Frantz-Dorn (48) (Berlin) ont étudié l'action de la protyline sur la nutrition. Les recherches de MM. Desgrez et Aly-Zaky bey sont particulièrement intéressantes parce qu'elles n'ont pas porté exclusivement sur la protyline; mais sur un ensemble de combinaisons organiques du phosphore (lécithine, nucléine, etc.); elles permettent donc une comparaison facile des influences propres à ces divers composés.

Les expériences ont été effectuées sur le cobaye, sur le lapin et sur le chien; elles comprennent, dans tous les cas, un lot d'animaux témoins, puis, pour l'essai de chaque substance, un lot d'animaux aussi semblables que possible à ceux du premier groupe.

Expériences sur le cobaye. — Il nous a paru intéressant de signaler ici les résultats d'un essai préliminaire de M. Desgrez; ils viennent à l'appui des réserves que nous avons faites sur l'emploi en thérapeutique de certaines combinaisons phospho-organiques; ces combinaisons, en effet, ne seraient pas toutes également inoffensives.

Cet essai montre que les cobayes, dont la nutrition est améliorée par ingestion de 0 gr. 05 de lécithine, présentent au contraire des troubles marqués des échanges nutritifs lorsqu'ils reçoivent la même dose de nucléine ou d'acide nucléinique. Elle est résumée dans le tableau suivant (résultats de la 3^e semaine).

	VARIATION DE POIDS	ALBUMINE totale détruite par kilog.	P ² O ⁵ éliminé par kilog.	COEFFICIENT AZOTURIQUE
Témoins.....	Augmentation.	1.03	0.030	0.78
Lécithine.....	Augmentation.	1.41	0.021	0.82
Nucléine.....	Diminution.	1.72	0.023	0.77
Acide nucléinique.....	Diminution.	1.10	0.020	0.72

« L'influence la plus nocive, conclut M. Desgrez, est donc attribuable à l'acide nucléinique. Ces résultats établissent que les dérivés des nucléo-albumines peuvent être préjudiciables à l'économie s'ils sont libérés en trop grande quantité sans être corrélativement détruits. Il est remarquable que l'accroissement du caractère acide de la nucléine, par formation d'acide nucléinique, augmente les premiers troubles produits par une ingestion exagérée de nucléine. »

En présence des désordres ainsi occasionnés par une proportion trop grande de composés nucléiniques, les doses de toutes ces substances furent abaissées par tâtonnement à 0 gr. 02 par animal. L'expérimentation de la protyline fut commencée à ce moment et à cette même dose de 0 gr. 02.

Voici les résultats de la 6^e semaine de l'expérience :

	AUGMENTATION DE POIDS	ALBUMINE totale détruite par kilog.	P ² O ⁵ éliminé par kilog.	COEFFICIENT AZOTURIQUE
Témoins.....	40 %.	1.49	0.024	0.77
Lécithine.....	61 —	1.15	0.016	0.84
Nucléine.....	54 —	1.17	0.015	0.83
Acide nucléinique.....	47 —	1.14	0.022	0.81
Protyline.....	66 —	1.48	0.021	0.85

Cette première expérience montre que toutes les substances essayées produisent, à la dose de 0 gr. 02 par cobaye de 300 grammes, une augmentation de poids des animaux, une diminution de la désassimilation azotée, s'accompagnent d'une meilleure utilisation des substances détruites et d'une rétention marquée de l'acide phosphorique. Cette dernière, en particulier, est vraisemblablement attribuable à une diminution de la destruction des nucléo-albumines.

La deuxième expérience comprend cinq séries de cobayes mâles, âgés d'un mois environ, sensiblement de même poids et recevant une même nourriture. Chaque cobaye ingère encore, par jour, 0 gr. 02 des produits précédents.

Résultats moyens au bout de huit jours :

	AUGMENTATION DE POIDS	ALBUMINE totale détruite par kilog.	P ² O ⁵ éliminé par kilog.	COEFFICIENT AZOTIQUE
Témoins.....	10 %	2.82	0.019	0.78
Lécithine.....	14 —	1.53	0.010	0.83
Nucléine	12 —	1.69	0.016	0.79
Acide nucléinique.....	10 —	1.21	0.017	0.83
Protyleine.....	12 —	1.15	0.015	0.79

Augmentation de poids :

1° Au bout d'un mois :

Témoins.....	41 %
Lécithine.....	60 —
Nucléine	56 —
Acide nucléinique.....	49 —
Protyleine.....	63 —

2° Au bout d'un mois et demi :

Témoins.....	72 %
Lécithine.....	106 —
Nucléine	94 —
Acide nucléinique.....	92 —
Protyleine.....	83 —

Une troisième expérience fut instituée dans les mêmes conditions

que la précédente, à cette différence près qu'elle ne porta plus sur des cobayes mâles mais sur des femelles.

Voici les résultats relatifs aux variations de poids et à la composition des urines.

1° Variations de poids :

	APRÈS 25 JOURS	APRÈS 32 JOURS	APRÈS 43 JOURS	APRÈS 70 JOURS
Témoins.....	23 %	33 %	50 %	79 %
Lécithine.....	53 —	61 —	77 —	65 —
Nucléine.....	48 —	50 —	76 —	103 —
Acide nucléinique.....	40 —	49 —	58 —	76 —
Protyline.....	42 —	56 —	70 —	94 —

2° Composition des urines. Moyennes d'une semaine en cours d'expérience :

	ALBUMINE totale détruite par kilog.	P ₂ O ₅ éliminé par kilog.	COEFFICIENT azoturique
Témoins.....	4.37	0.056	0.77
Lécithine.....	4.78	0.047	0.81
Nucléine.....	2.96	0.032	0.80
Acide nucléinique.....	3.77	0.042	0.81
Protyline.....	2.83	0.031	0.82

Les deux dernières expériences confirment les résultats de la première en ce qu'elles établissent une augmentation rapide du poids de tous les animaux qui ingèrent les combinaisons orga-

niques de l'acide phosphorique. La seconde, plus prolongée, présente en outre cet intérêt de montrer que l'influence de la lécithine et de l'acide nucléinique est moins durable que celle de la nucléine et de la protyline.

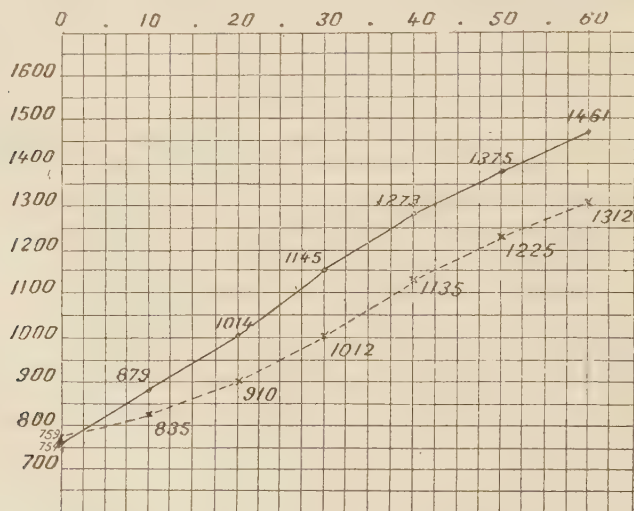
En ce qui concerne l'augmentation de poids des animaux qui ingèrent la protyline, les résultats que nous avons obtenus nous-mêmes dans une expérience poursuivie pendant deux mois confirment ceux des expériences précitées.

Un groupe de six cobayes mâles, âgés d'un mois environ, fut partagé en deux séries aussi comparables que possible qui reçurent la même nourriture. Les animaux de la première série servirent de témoins; à ceux de la seconde série, nous fîmes ingérer chaque jour 0 gr. 05 de protyline. Au cours de l'expérience, les cobayes de chaque série furent pesés tous les dix jours.

Voici les poids des animaux au début de l'expérience :

	Témoins		Animaux traités
	268 gr.		260 gr.
	242		241
	249		253
Poids de la 1 ^{re} série.	759 gr.	Poids de la 2 ^e série.	754 gr.

Les courbes suivantes expriment les variations de poids de chaque série considérée dans son ensemble; les pesées ont été faites tous les dix jours.



Les poids se lisent sur la ligne des ordonnées; le temps, marqué en jours, est porté en abscisse; la ligne pointillée est celle du groupe témoin.

Pour compléter leur étude de l'influence des combinaisons organiques du phosphore sur la nutrition chez le cobaye, MM. Desgrez et Aly-Zaky bey ont fait l'analyse du corps des animaux soumis aux expérimentations.

« Les analyses immédiates ont porté sur un cobaye de chaque série. L'animal sacrifié a été divisé aussi finement que possible, pesé et porté à l'étuve, à 105-110 degrés, jusqu'à constance de poids. La différence des poids initial et final a fourni la proportion d'eau du corps total. Sur une partie de la poudre provenant de l'animal desséché, on a effectué le dosage des graisses, en comprenant sous cette désignation l'ensemble des substances solubles à chaud dans l'éther et l'alcool à 97 degrés. L'épuisement a été effectué sur la poudre préalablement traitée par le suc gastrique artificiel, afin de rendre plus parfaite l'action des dissolvants. Le dosage de l'azote total a été de même effectué sur un échantillon moyen à l'aide de la méthode de Kjeldahl. Par le calcul on a transformé l'azote dosé en matière albuminoïde.

« Quant au fémur dont nous donnons le poids, la longueur et les cendres, abandonné vingt-quatre heures dans un mélange d'éther et d'alcool, il a été ensuite desséché à 60 degrés pendant une demi-heure pour chasser ces liquides, puis pesé. Ses cendres ont été obtenues par calcination au rouge sombre. »

Voici les résultats de ces analyses et déterminations :

	ANIMAL FRAIS		ANIMAL SEC	EAU p. 100	RÉSIDU SEC p. 100	ALBUMINE p. 100	d'animal frais	GRAISSES p. 100	d'animal frais	ALBUMINE p. 100	d'animal sec	GRAISSES p. 100	d'animal sec	CERVEAU et cerveau frais	CERVEAU et cerveau secs	FÈMUR GATIGHE frais	FÈMUR GATIGHE sec	CENDRES du fémur	LONGUEUR
	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.
<i>1^{re} Cobayes mâles.</i>																			
Témoin.....	600	180	170.00	30.00	13.29	11.70	44.30	44.50	3.33	2.625	1.10	0.71	0.470	3.85					
Lécithine.....	630	210	66.67	33.33	17.06	9.46	51.46	28.30	3.365	2.650	1.42	0.955	0.619	4.1					
Nucléine.....	720	245	65.97	34.03	17.09	11.00	49.88	32.35	3.73	2.89	4.35	0.890	0.617	4					
Acide nucléinique.....	720	235	67.36	32.64	15.96	7.42	48.91	21.82	4.23	3.245	4.39	0.895	0.619	4.15					
Protéline.....	650	210	67.70	32.30	18.80	11.40	58.21	34.38	3.33	2.55	1.25	0.845	0.610	4					
<i>2^{de} Cobayes femelles.</i>																			
Témoin.....	800	290	63.75	36.25	14.88	22.40	44.07	60.98	3.70	2.98	1.23	0.78	0.550	3.9					
Lécithine.....	710	285	59.86	40.14	16.22	18.81	40.42	46.87	3.83	2.98	1.485	0.97	0.660	4.3					
Nucléine.....	670	260	61.20	38.80	17.58	18.28	41.40	17.40	3.25	2.525	1.12	»	»	4					
Acide nucléinique.....	610	235	61.48	38.52	14.62	14.46	37.95	36.76	3.745	2.905	1.26	0.835	0.595	4.1					
Protéline.....	790	295	62.66	37.34	16.86	16.91	45.46	45.29	3.80	2.915	1.26	0.845	0.595	4.1					

On peut, de ces expériences conclure, avec M. Desgrez, que les combinaisons de l'acide phosphorique sur lesquelles ont porté ces recherches agissent : 1° en augmentant la proportion des substances fixes du corps de l'animal et, tout particulièrement, des albuminoïdes ; 2° en déterminant un accroissement plus rapide et une minéralisation plus intense du squelette. La désintégration de l'albumine, démontrée plus parfaite, fait prévoir une vie plus active, une intensité plus grande des phénomènes généraux d'oxydation. C'est bien ce que révèle l'analyse des tissus en indiquant une moindre proportion de graisses emmagasinées, ce qui veut dire une meilleure utilisation des substances ternaires.

On voit, enfin, que cette action n'est pas spéciale à la lécithine ; les nucléines, les acides nucléiniques et aussi bien la protyline peuvent donner des résultats analogues.

* * *

Expériences sur le lapin. — (Frantz Dorn) (48). Des lapins de la même portée reçurent respectivement de la lécithine et de la protyline — de façon à ce que deux lapins recevaient avec leur nourriture 0 gr. 05 de lécithine et les deux autres 1 gramme de protyline par jour ; d'autre part, les animaux qui ingéraient de la protyline reçurent chaque jour 20 grammes de lait de moins que les animaux à lécithine.

Voici les résultats de la première période (nourriture au lait) :

	POIDS		DIFFÉRENCE
	5 novembre 1903	4 janvier 1904	
Lécithine n° 1.....	622	2020	+ 1398
Lécithine n° 2.....	590	2090	+ 1500
Protyline n° 1.....	631	2100	+ 1469
Protyline n° 2.....	615	2095	+ 1480

Il est à remarquer que, en dépit de l'inégalité de régime, les animaux à protyline présentèrent une augmentation de poids comparable à celle des animaux à lécithine.

Dans une seconde période de la même expérience, tous les lapins furent nourris exclusivement avec de l'avoine, du son et du foin. (On supprime lécithine et protyline).

Résultats de la seconde période :

	POIDS				DIFFÉRENCE
	7 janvier	14 janvier	21 janvier	10 février	
Lécithine n° 1.....	1800	1870	2050	1220	— 800
Lécithine n° 2.....	2000	2050	2017	1580	— 510
Protyline n° 1.....	1930	2110	2000	1960	— 140
Protyline n° 2.....	2010	2050	2210	2270	+ 175

Lécithine n° 1, meurt le 27 février 1904.

Lécithine n° 2, continue à baisser de poids (sacrifié le 10 mars).

Protyline n° 1, pesait le 12 mars 2,000 grammes (sacrifié).

Protyline n° 2, continue à prendre du poids.

Quoique ces essais avec des doses excessives n'aient pas donné des résultats très nets, ils n'en établissent pas moins que l'influence de la protyline sur la nutrition et sur l'état général se prolonge encore alors que celle de la lécithine est déjà épuisée; la rapide diminution de poids des animaux qui avaient ingéré la lécithine en fait foi.

*
* *

Expériences sur le chien.— A. Desgrez et Aly-Zaky bey (44).

Cinq chiens jeunes, mâles, de la même portée ont été gardés en observation pendant 10 jours. L'un d'eux servant de témoin on a administré au deuxième 0 gr. 10 de lécithine, au troisième 0 gr. 10 de nucléine, au quatrième 0 gr. 10 d'acide nucléinique, au cinquième 0 gr. 10 de protyline.

1^o Augmentation de poids des animaux :

	APRÈS 30 JOURS	APRÈS 42 JOURS	APRÈS 54 JOURS	APRÈS 150 JOURS
Témoin.....	42 %.	64 %.	79 %.	207 %.
Lécithine.....	107 —	164 —	192 —	299 —
Nucléine.....	79 —	109 —	130 —	221 —
Acide nucléinique.....	61 —	98 —	111 —	216 —
Protyline.....	96 —	147 —	161 —	338 —

Vers le 170^e jour, les chiens 2 et 3 (lécithine et nucléine) ont succombé à la maladie des jeunes chiens. Avant de sacrifier les trois survivants on a noté leurs poids; en 185 jours, ils avaient gagné en pour cent de leur poids initial :

Témoin	289
Acide nucléinique.....	349
Protyline.....	518

2^o Composition des urines. Moyennes de la deuxième et de la douzième semaine.

	ALBUMINE TOTALE détruite PAR KILOG. D'ANIMAL		P ² O ⁵ ÉLIMINÉ PAR KILOG.		COEFFICIENT AZOTURIQUE	
	2 ^e Semaine	12 ^e Semaine	2 ^e Semaine	12 ^e Semaine	2 ^e Semaine	12 ^e Semaine
	Gr.	Gr.				
Témoin.....	4.19	4.11	0.071	0.120	0.74	0.72
Lécithine.....	3.76	5.72	0.051	0.089	0.78	0.77
Nucléine.....	3.46	4.51	0.069	0.104	0.75	0.77
Acide nucléinique...	4.03	5.86	0.032	0.105	0.77	0.83
Protyline.....	3.60	4.65	0.049	0.093	0.76	0.79

Enfin, de même que pour les cobayes et par les mêmes méthodes, on fit l'analyse du corps des chiens et la mensuration de leur fémur droit.

Voici les résultats de ces analyses et déterminations :

	MUSCLE			ENCÉPHALE			FÉMUR DROIT		
	Eau p. 100	Résidu sec p. 100	Albumine p. 100	Poids	Eau p. 100	Résidu sec p. 100	Poids	Cendres	Longueur
Témoin.....	76.50	23.50	18.13	102.60	80.30	19.70	69.15	22.05	17.50
Acide nucléi- nique.....	75.70	24.30	20.04	96.91	79.62	20.38	57.42	20.60	17.90
Protyleine	74.00	26.00	21.06	101.98	79.49	20.51	73.27	23.36	19.20

Ici encore, comme chez le cobaye, on remarque l'augmentation notable des substances fixes du corps, et spécialement de l'albumine; la minéralisation plus intense du squelette, son développement accentué.

*
*
*

L'influence de la protyleine sur les variations des échanges nutritifs chez le chien a été étudiée également par le docteur G. Bazzilacupo (47). *Ospedale di S. Maria della pace in Napoli*; les expériences de cet auteur ont porté sur deux chiens pesant respectivement 5 kilos et 4 kil. 300.

Pendant les 7 jours qui précédèrent l'administration du remède, les animaux furent soumis à une diététique constante et l'on eut soin de déterminer chaque jour la quantité d'urine en vingt-quatre heures, le poids spécifique et la réaction de l'urine, l'urée pour 1000, les chlorures, l'anhydride phosphorique, l'acide sulfurique total.

Dans les vingt jours qui suivirent on fit ingérer aux chiens respectivement 2 gr. 50 et 2 gr. 15 de protyleine (0 gr. 50 par kilogramme d'animal) et l'on répéta les mêmes recherches uroscopiques. On employa pour la détermination de l'urée la réaction de l'hypobromite de soude avec l'appareil Dannecy; pour celle des chlorures la méthode de Mohr; pour celle de l'anhydride phosphorique la méthode de Neubauer, modifiée par Salkowski, et pour la détermination de l'acide sulfurique la méthode de Salkowski.

Le tableau suivant donne les résultats de ces recherches :

	ADMINISTRATION du remède	QUANTITÉ d'urine en 24 heures	POIDS spécifique à 15° C.	URÉE TOTALE	CHLORE TOTAL	ANHYDRIDE phosphorique total	ACIDE sulfurique total
Chien n° 1..... Poids : 5 kilog.	Pendant 7 jours pas de protyline	290	1024	7.68	2.84	0.52	0.46 (1)
Chien n° 2..... Poids : 4 k. 300.		280	1020	7.68	2.28	0.38	0.33 (1)
Chien n° 1.....	Pendant 20 jours 2 gr. 30 protyline	340	1024	9.20	3.25	0.58	0.35 (2)
Chien n° 2.....	Pendant 20 jours 2 gr. 15 protyline	338	1026	9.56	3.67	0.42	0.37 (2)

OBSERVATIONS. — (1) Les chiffres signalés sont des moyennes obtenues par des recherches uroscopiques quotidiennes.

(2) Les chiffres indiquent encore des moyennes : les recherches uroscopiques ont été faites quotidiennement pendant les sept derniers jours de l'expérience.

On remarque dans ces analyses une augmentation très nette du volume urinaire, du poids spécifique, de la quantité d'urée et de chlore. Quant à l'augmentation de l'anhydride phosphorique elle doit être interprétée ; à cet accroissement apparent de l'élimination phosphorique pourrait correspondre une rétention réelle.

En effet, le chien n° 1, par exemple, recevait dans la seconde période de l'expérience, en plus de sa nourriture habituelle ; 2 gr. 50 de protyline correspondant à 0 gr. 154 d'anhydride phosphorique ; or, sous l'influence de ce traitement la quantité d'anhydride éliminé s'est élevée de 0 gr. 52 à 0 gr. 58 pour 24 heures, c'est-à-dire de 6 centigrammes ; mais dans le même temps l'apport phosphoré avait été augmenté de 15 centigrammes environ.

Le même raisonnement s'applique aux résultats de l'analyse n° 2.

Il est donc possible qu'il y ait eu rétention d'anhydride phosphorique ; ces résultats ne feraient d'ailleurs que confirmer ce qu'on observe chez le cobaye.

*
* * *

Dans une autre série d'expériences (Frantz Dorn, Berlin) avec des doses plus grandes de protyliue (1 gr. par kilogramme d'ani-

mal), la rétention parut plus accentuée encore ; les expérimentations ont porté sur deux chiennes ; en voici les résultats résumés :

1^o Chienne bassette, âgée de deux ans environ.

Poids : 7 kil. 250.

Cette chienne fut nourrie exclusivement avec un gâteau spécial, de composition sensiblement invariable, dont elle recevait chaque jour 150 grammes ; dans la seconde période de l'expérience, à cette ration quotidienne on ajouta 7 grammes de protyline.

Variations de $P^2 O^5$ éliminé. (Les chiffres se rapportent à l'excrétion en 48 heures).

	GATEAU A CHIENS poids par jour	PROTYLINE par jour	$P^2 O^5$ ÉLIMINÉ en 48 heures
	Gr.	Gr.	Gr.
1 ^{re} période.....	150	0	2.71
Moyennes de 46 jours.			
2 ^e période.....	150	7	3.29
Moyennes de 12 jours.			

Voici l'interprétation de l'expérience :

Le calcul de l'anhydride phosphorique introduit par la protyline (7 grammes par jour) nous donne pour 48 heures :

$$\frac{6.16 \times 14}{100} = 0 \text{ gr. } 86 \text{ } P^2 O^5 ;$$

dans le même laps de temps l'élimination n'ayant augmenté que de la différence

$$3.29 - 2.71 = 0 \text{ gr. } 58$$

il reste 28 centigrammes $P^2 O^5$ qui auraient pu être retenus en totalité ou en partie.

2^o Chienne âgée.

Poids : 13 kil. 500.

Nourriture comme dans l'expérience précédente avec le gâteau

spécial ; dans la seconde période, on ajoute à cette nourriture 14 grammes de protyline par jour.

Variations de $P^2 O^5$ éliminé (excrétion de 48 heures).

	GATEAU A CHIENS poids par jour	PROTYLINE par jour	$P^2 O^5$ ÉLIMINÉ en 48 heures
	Gr.	Gr.	Gr.
1 ^{re} période.....	250	0	3.9
Moyennes de 46 jours.			
2 ^e période.....	250	14	4.54
Moyennes de 12 jours.			

Ici l'élimination de $P^2 O^5$ en 48 heures augmente de 64 centigrammes seulement, tandis que l'apport s'est accru dans le même temps de 1 gr. 724 ; il est donc possible qu'une partie de cet anhydride ait été retenu. Naturellement, il faut faire la réserve de l'élimination qui a pu se produire par les fèces dont l'analyse n'a pas été faite.

*
* *

Influence sur l'hématose. — Les recherches ont été faites par le docteur Bazzilacupo ; cet auteur expérimenta sur le chien, tant à cause de la docilité de cet animal qu'en raison de la résistance de son sang aux altérations.

Voici la méthode suivie pour ces expériences :

Les chiens furent longtemps maintenus en observation préalable, dans une annexe du laboratoire afin de les habituer à ce nouveau genre de vie et pour éviter d'attribuer à l'action du médicament les variations dans la composition du sang qui eussent pu provenir du changement de milieu et de nourriture. Ils furent soumis à une diététique constante (pain, viande et eau proportionnellement à leur poids) et l'on eut soin pendant les sept jours qui précédèrent immédiatement le début du traitement phosphoré de faire quotidiennement l'examen de leur sang pour obtenir une moyenne suffisamment précise.

L'examen du sang fut pratiqué suivant une technique rigoureuse, au moyen de l'appareil Thoma-Zeiss pour la numération des globules rouges et des globules blancs et de l'hémomètre de Fleischl pour l'évaluation de l'hémoglobine; enfin, pour apprécier l'état de la nutrition générale les animaux furent pesés avant et pendant le traitement.

Les tableaux suivants donnent les résultats de ces recherches :

ÉPOQUE ET DURÉE DE L'EXPÉRIENCE	ADMINISTRATION DU REMÈDE	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	RAPPORT	HÉMOGLOBINE (FLEISCHL)	POIDS DU CORPS Gr.
------------------------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------	------------------	---------------------------	--------------------------

1^o Chien N^o 1. — Poids 5 kilogrammes.

20-27 septembre 1903... (7 jours).	0	5.900.000	9.000	1:655	92 %	5.000
28 sept.-17 oct..... (20 jours).	2 gr. 50	6.300.000	10.000	1:630	98 %	5.370
18 oct.-1 ^{er} nov..... (15 jours).	0	5.800.000	9.400	1:617	90 %	5.100
2 nov.-21 nov..... (20 jours).	2 gr. 50	6.200.000	10.000	1:638	98 %	5.500

2^o Chien N^o 2. — Poids 4 kilog. 300.

20-27 septembre 1903 .. (7 jours).	0	5.200.000	8.100	1:641	80 %	4.300
28 sept.-17 oct..... (20 jours).	2 gr. 15	6.000.000	9.000	1:666	84 %	4.900
18 oct.-1 ^{er} nov..... (15 jours).	0	5.450.000	8.300	1:652	81 %	4.600
2 nov.-21 nov..... (20 jours).	2 gr. 15	5.900.000	8.200	1:663	85 %	4.850

OBSERVATION. — Les chiffres signalés représentent les moyennes d'examens répétés.

Le médicament fut toléré sans aucun trouble appréciable pendant toute la durée de l'expérience.

On somme, l'action de la protyline se traduit ici par une stimulation marquée de l'hématopoièse d'où résultent à la fois l'augmentation du nombre des globules rouges et des leucocytes et l'élévation du taux de l'hémoglobine.



Nous pouvons maintenant considérer dans leur ensemble les effets physiologiques de cette phosphor-albumine.

1° Elle ne semble pas toxique.

2° Son influence sur la nutrition se manifeste par l'augmentation de poids des animaux traités et corrélativement par une élévation de la diurèse aqueuse et du coefficient azoturique, par une diminution nette de l'élimination du phosphore.

3° L'influence sur l'hématopoièse consiste en une stimulation que mesure l'accroissement du nombre des hématies et des leucocytes et du taux de l'hémoglobine.

4° L'influence du système nerveux, difficile à apprécier chez les animaux de laboratoire ressortira de l'action thérapeutique.



Essais Cliniques

Les résultats thérapeutiques confirment sensiblement les données de l'étude physiologique.

Des essais répétés du médicament ont été faits, en Allemagne et en Italie, par de nombreux observateurs ; nous citerons en particulier ceux du professeur Kocher, à la clinique chirurgicale de l'Université de Berne, ceux du professeur E. von Leyden (49), à la clinique médicale de l'Université de Berlin et du professeur Mendelsohn (50), de Berlin.

Les expériences du professeur Kocher ont porté en même temps que sur les affections qu'on soumet habituellement au traitement phosphoré, plus spécialement sur des cas de goîtres diffus ou vasculaires et de goîtres exophtalmiques ; les résultats ont été favorables : les observations et les conclusions définitives de cette étude n'ont pas encore été publiées mais, provisoirement, le professeur Kocher conclut que la protyline est dépourvue de toute toxicité et que son action surpasse de loin non pas seulement celle des préparations inorganiques de phosphore, mais celle des lécithines.

Avant de citer quelques-unes des observations recueillies et nos observations personnelles, nous exposerons brièvement les travaux, remarquables par leur précision, du docteur Bazzilacupo, de Naples.



Les cas étudiés par le docteur Bazzilacupo, dans son service de l'hôpital S. Maria della Pace, à Naples, sont ceux de quatre neurasthéniques dont deux présentaient des phénomènes de dyspepsie nerveuse, de deux jeunes femmes hystériques, de deux enfants atteints d'hémichorée, enfin d'une femme avec un goître exophtalmique et d'un vieillard atteint de paralysie agitante.

Dans tous ces cas « l'action du médicament sur l'hématose et

sur la nutrition générale fut très remarquable et l'on observa la disparition complète ou une sédation marquée des phénomènes nerveux. »

L'examen du sang, numération des hématies et des leucocytes, détermination du taux de l'hémoglobine fut pratiqué d'abord avant le début du traitement, ensuite un mois après ce début. Les variations du poids du corps, traduisant les modifications de l'état général furent également notées.

Le tableau ci-après indique toutes les modifications qu'on observa. On remarquera dans tous les cas une amélioration de l'état général, parfois très nette, d'autres fois moins appréciable ; elle se traduit le plus souvent par l'élévation du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine accompagnée d'un accroissement du poids du corps ; cependant, dans le cas de la malade n° 9 (maladie de Basedow au début), à part la sédation des troubles nerveux et le relèvement peu accentué du taux d'hémoglobine l'influence de la médication reste peu sensible.

NOMS des MALADES	DIAGNOSTIC	ADMINISTRATION DU REMÈDE	EXAMEN DU SANG				POIDS DU CORPS	OBSERVATIONS
			HÉMATIES	LEUCOCY- TES	RAPPORT	HÉMOGLO- BINE (Pfeischl)		
1. Christiano, Domenico	Neurasthénie et dyspepsie nerveuse.	Gr. 0 8	4.800.000 5.000.000	8.900 9.000	1 : 500 1 : 555	68 72	53.200 58.000	Tous les malades recurent la prothylène mêlée aux aliments, à la dose de deux cuillerées à café par jour.
2. Pagano Ciro.....	Neurasthénie.	0 8	4.800.000 4.900.000	8.000 8.000	1 : 600 1 : 612	68 69	57.300 59.200	
3. Palmentieri, Nicola	Neurasthénie. —	0 8	4.200.000 4.800.000	8.200 8.900	1 : 512 1 : 550	65 69	48.700 51.800	On n'observa en aucun cas de phé- nomènes d'intolérance.
4. Grimaldi, Giuseppe	Neurasthénie et dyspepsie nerveuse.	0 8	4.000.000 4.300.000	10.000 10.000	1 : 400 1 : 430	62 65	58.400 59.750	
5. Raia Maria.....	Hystérie.	0 8	3.800.000 4.000.000	7.000 7.800	1 : 542 1 : 512	58 60	41.200 43.200	
6. Esposito Maria...	Hystérie.	0 8	3.500.000 3.800.000	7.000 7.000	1 : 500 1 : 542	52 52	38.250 38.800	
7. Mercogliano, Elisa	Hémichorée. —	0 8	3.600.000 »	6.000 »	1 : 600 »	59 56	28.000 29.200	
8. Gambardella, Maria	Hémichorée.	0 8	3.500.000 3.600.000	7.000 6.000	1 : 500 1 : 600	51 54	30.400 32.350	
9. Pinto, R.	Maladie de Basedow au début.	0 8	4.200.000 4.200.000	8.200 8.200	1 : 512 1 : 512	62 68	68.000 68.000	
10. Pirozzi Errico...	Paralysie agitante.	0 8	4.200.000 4.800.000	7.000 8.000	1 : 600 1 : 600	68 72	56.300 57.800	

Enfin, nous indiquerons ici les effets que nous avons observés sur nous-même. Nous avons pris, pendant un mois environ, la dose quotidienne de 20 grammes de protyline, en quatre fois. Nous avons uniquement pour but dans cette expérience de noter l'influence du médicament, chez le sujet sain, sur la nutrition et le système nerveux.

Voici les variations de poids :

Poids du corps avant le traitement.....	58 kg. 700
— à la fin de la 1 ^{re} semaine	59 »
— — 2 ^e —	58 750
— — 3 ^e —	59 300
— — 4 ^e —	58 800
— — 5 ^e —	58 800

Voici les résultats des analyses d'urine :

1° Avant le début du traitement,

Quantité, 2.200 centimètres cubes (en 24 heures).

Densité, 1013.6.

Réaction, faiblement alcaline.

DOSAGE	PAR LITRE	TOTAL
	Gr.	Gr.
Urée	13.56	29.832
Acide urique.....	0.28	0.616
Acide phosphorique.....	0.88	1.936
Indican.....	0	
Albumine.....	0	
Sucre.....	0	

Coefficient azoturique, 84 pour 100.

2° Après une semaine de traitement on note :

Moyenne de la quantité d'urine (les trois derniers jours) 2,500 centimètres cubes.

L'appétit est fortement augmenté ; au point de vue nerveux : excitation au mouvement inaccoutumée, sensation de plénitude et de force, résistance à la fatigue remarquable.

3° A la fin de la deuxième semaine :

Quantité d'urine, 2,700 centimètres cubes (moyenne des trois derniers jours.

Densité, 1011.1.

Réaction, faiblement acide.

DOSAGE	PAR LITRE	TOTAL
	Gr.	Gr.
Urée	11.26	30.402
Acide urique.....	0.23	0.621
Acide phosphorique	0.76	2.052

Pas de sucre, d'albumine, ni d'indican.

Coefficient azoturique, 82 pour 100.

Ce faible abaissement du coefficient azoturique n'est pas surprenant : on sait qu'il est fréquent de l'observer chez des sujets suralimentés, et c'était précisément le cas en raison de l'excitation très intense de l'appétit.

Enfin, les résultats à la quatrième semaine d'expérience étaient les suivants :

Quantité d'urine, 2,500 centimètres cubes.

Densité, 1009.6.

Réaction, franchement acide.

DOSAGE	PAR LITRE	TOTAL
	Gr.	Gr.
Urée	11.43	28.575
Acide urique.....	0.23	0.575
Acide phosphorique.....	0.76	1.90

Pas d'éléments anormaux.

Coefficient azoturique : 85 pour 100.

En somme, les effets observés peuvent se résumer :

Augmentation très nette de l'appétit ; de la diurèse aqueuse, excitation notable du système nerveux, résistance plus grande à la fatigue, tendance au mouvement.

Pas d'accroissement marqué du poids du corps.

Aucun symptôme d'intolérance.

*
* *

Les observations cliniques publiées dont nous rapportons une partie seulement portent sur des affections diverses : anémies, tuberculoses pulmonaire et ganglionnaire, rachitisme et ostéomalacie, neurasthénie, hystérie, épilepsie, chorée, maladie de Basedow ; enfin sur des malades déjà convalescents et sur des cachectiques, où l'on se proposait non pas de modifier la maladie elle-même, mais d'obtenir un relèvement plus rapide des forces ou simplement un arrêt dans le processus de dénutrition.

On a employé tantôt la protyline pure, tantôt ses combinaisons avec le fer ou le brome ; on peut dire que, d'une façon générale les résultats obtenus ont été satisfaisants.

Dans le plus grand nombre des cas, l'action du médicament se dégage nettement ; dans quelques autres, il est plus difficile de faire la part des améliorations qui lui appartiennent en propre et de celles qui reviennent au changement de régime alimentaire, chez les malades hospitalisés ; cependant, il ne nous a pas paru inutile, ne fût-ce que à titre de comparaison d'en citer plusieurs.

Quant à nos essais personnels, MM. les docteurs Villon et Parelle, chirurgiens, ont bien voulu nous autoriser à les faire dans leurs services de l'hôpital civil de Versailles, et M. le docteur Demesse, dans sa clientèle privée ; nous sommes heureux de les en remercier ici.

Observations

Anémie

Observations recueillies par le D^r JULIUS GNEZDA (49)
dans le service du Professeur E. v. LEYDEN (Berlin)

I. — Emma R..., 24 ans. Anémie, anorexie.

Malade très affaiblie, téguments très pâles.

Taux d'hémoglobine, 60 pour 100.

On prescrit la protyline pure, à la dose de 3 cuillerées à café.

On observe d'abord une excitation nette de l'appétit.

Après une semaine de traitement on note :

Taux d'hémoglobine, 80 pour 100.

Et quatre jours plus tard :

Taux d'hémoglobine, 90 pour 100.

Augmentation du poids du corps, 2 livres.

II. — Emma M..., 13 ans. Anémie (convalescence de scarlatine avec néphrite).

Cette fillette est très petite pour son âge ; elle vivait dans de très mauvaises conditions hygiéniques.

Ses os et ses muscles sont très peu développés, le tissu adipeux insuffisant.

Le 9 mars, l'examen révèle :

Poids, 55 livres.

Taux d'hémoglobine (Fleischl), 50 pour 100.

Urine, 660 centimètres cubes.

Urée (dosée avec l'appareil de Dupré), 14 gr. 4 par litre.

P² O⁵, 1 gr. 08 par litre.

Après une semaine d'administration de ferri-protyline (3 cuillerées), les chiffres étaient :

Poids, 59 livres.

Taux d'hémoglobine, 65 à 67 pour 100.

Urine, 1.100 centimètres cubes.

Urée, 15 gr. 6 par litre.

P² O². 1 gr. 60 par litre, ce qui se rapproche beaucoup de la moyenne si l'on tient compte du poids de la petite fille.

Comme ce cas concernait une convalescente et que, *a priori*, il fallait s'attendre à une amélioration de l'état général les mêmes recherches ont été faites sur un sujet qui, jusque là bien portant, était devenu anémique depuis un an.

III. — Minna W..., 30 ans. Anémie (depuis un an), anorexie.

Le traitement par la ferri-protyline, à la dose de 3 cuillerées à café par jour fut continué pendant un mois.

Voici les résultats des examens qui furent pratiqués pendant ce temps :

Avant le traitement : Hémoglobine. 75 pour 100 ; poids, 105 livres.

À la fin de la 1^{re} semaine, — 90 — poids, 105 livres.

— 2^e — — 85 — poids, 107 livres.

— 3^e — — 75 — (1) poids, 108 livres.

— 4^e — — 90 — poids, 111 livres.

Anémie post-hémorrhagique

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI, Sekundarartz

(Clinique du Wilhelminenspital à Vienne)

IV. — M^{lle} E. J... Convalescence d'un grave avortement suivi d'hémorrhagies rebelles abondantes.

La malade se plaint d'abattement, d'amaigrissement et de maux de tête.

Taux d'hémoglobine, 42 pour 100 (Fleischl).

Phosphaturie abondante.

Poids, 52 kilogrammes.

On lui fait prendre 3 fois par jour une cuillerée à café de protyline dans

(1) Il est à noter que la menstruation est survenue dans le cours de la troisième semaine ce qui peut expliquer l'abaissement du taux de l'hémoglobine observé.

des légumes ; on l'alimente avec du lait, des œufs et de la viande.

On observe, après deux semaines de ce traitement, une grande amélioration subjective.

Le taux d'hémoglobine atteint 52 pour 100.

Le poids, 52 kg. 500.

Trois semaines plus tard on note :

Taux d'hémoglobine, 65 pour 100.

Poids, 56 kilogrammes.

A ce moment la malade peut sans inconvénient reprendre sa profession de couturière.

Anémie post-diphtéritique

Observation du D^r MARIAU V. BILGORAJSKI

V. — X..., petite fille de 10 ans. Présentant une anémie très prononcée consécutive à une attaque de diphtérie grave.

Cette diphtérie remontait à 4 mois ; elle avait été traitée par le sérum de Behring ; mais l'enfant ne s'était jamais complètement rétablie ; elle n'avait pas d'appétit, pâlissait, maigrissait au point que les parents alarmés nous consultèrent.

L'examen nous montre une petite fille menue, débile, très affaiblie.

Le pannicule graisseux est presque complètement absent, les muscles très peu développés, la peau et les muqueuses fortement anémiées.

Les poumons sont normaux, l'auscultation ne révèle aucun signe d'affection actuelle ni ancienne ; au cœur on entend un souffle doux à tous les orifices — souffle vraisemblablement anémique, car à l'exception de l'essoufflement il n'y a aucun signe subjectif ni objectif de cardiopathie.

La rate est un peu grosse ; les organes abdominaux paraissent normaux ; rien de pathologique dans l'urine.

Voici les résultats de l'examen du sang :

Taux de l'hémoglobine, 45 pour 100 (Fleischl).

Globules rouges, 3.000.000.

Globules blancs, 15.000.

L'anémie est donc assez intense.

De l'absence de lésions organiques, on conclut à l'anémie consécutive à une infection grave.

La malade est traitée par la ferri-protyline aux doses de : 1 cuillerée à café par jour pendant la première semaine, deux pendant la seconde semaine, trois la troisième. Cette dose ne fut pas dépassée.

L'effet du traitement fut surprenant ; cinq semaines après son début tous les symptômes anémiques avaient totalement disparu.

L'examen du sang pratiqué à la fin de la 5^e semaine donna :

Taux de l'hémoglobine, 60 pour 100.

Globules rouges, 5.000.000.

Globules blancs, 6.000 à 7.000

Objectivement l'anémie était donc guérie. — L'état général s'était nettement amélioré. Quant aux souffles cardiaques il était impossible désormais de les entendre.

Anémie

Observation personnelle recueillie dans le service du D^r PARELLE
(Hôpital civil de Versailles)

VI. — J. D..., 23 ans. Entrée à l'hôpital de Versailles (service chirurgical salle Ste-Sophie) le 6 avril 1905. Cette malade se plaint de pertes blanches abondantes, très épaisses — métrite blennorrhagique datant de 5 ans — et de douleurs dans la région ovarienne.

D'autre part, elle accuse une lassitude intense, elle n'a pas d'appétit, elle est prise de nausées, d'éblouissements et de vertiges après les repas, elle souffre de douleurs d'estomac survenant surtout la nuit ; les selles sont irrégulières, la constipation habituelle ; cette jeune fille est facilement essoufflée, elle tousse matin et soir depuis deux mois ; à cette époque elle a été prise d'œdème des jambes.

La peau et les muqueuses sont très pâles ; l'auscultation des poumons révèle une obscurité respiratoire des deux sommets ; au cœur pas de bruits anormaux. L'urine ne contient pas d'albumine.

La malade nous apprend qu'à l'âge de 13 ans elle a été soignée pour une « anémie grave ».

Le 2 mai la malade est pesée et nous pratiquons l'examen du sang.

Poids, 57 gr. 300.

Nombre d'hématies, 3.500.000.

A partir de cette date elle reçoit chaque jour 2 cuillerées à café de ferri-protyline délayée dans une petite quantité de lait.

Dès les premiers jours du traitement on remarque une augmentation nette de la diurèse aqueuse ; à la fin de la première semaine une excitation notable de l'appétit. Les éblouissements et les vertiges ne semblent pas diminués, la toux n'est pas sensiblement modifiée. Cependant la malade

accuse une grande amélioration subjective. Elle prend le médicament sans répugnance.

Le 12 mai, le poids du corps atteint, 58 kilogrammes.

Le nombre des hématies, 4.000.000

Dans l'urine pas d'albumine.

Les jours suivants l'amélioration persiste, l'appétit reste augmenté, les digestions sont moins pénibles, les selles quotidiennes, l'état général se relève.

Le 30 mai, on note :

Poids du corps, 59 kg. 150.

Nombre d'hématies, 4.000.000.

Urine, pas d'albumine.

La toux est un peu diminuée, l'obscurité respiratoire moins nette. Les symptômes de métrite — qui sont l'objet d'un traitement spécial — n'ont guère cédé, la malade reste donc à l'hôpital.

Sur sa demande le traitement par la protyline est encore continué quelque temps.

Anémie

Observation personnelle recueillie dans le service du D^r PARELLE
(Hôpital civil de Versailles)

VII. — Observation résumée. — A. F..., 38 ans. Entrée à l'hôpital, service chirurgical (salle Ste-Sophie) pour hémorrhagies utérines (fibrôme). Nous avons pratiqué la numération des globules rouges du sang de cette malade fortement anémiée par ses hémorrhagies répétées. Nous lui avons fait prendre ensuite 10 grammes par jour de ferri-protyline, à l'exclusion de tout autre médication.

Voici le résultat de ces déterminations :

Avant le début du traitement (moyenne de 2 examens).

Nombre d'hématies,	3.000.000,	leucocytes,	9.000.
--------------------	------------	-------------	--------

Quatre jours plus tard,	3.500.000,	—	9.000.
-------------------------	------------	---	--------

8 jours plus tard,	3.200.000,	—	8.000.
--------------------	------------	---	--------

Fin de la seconde semaine,	3.500.000,	—	9.000.
----------------------------	------------	---	--------

La malade accuse une grande amélioration subjective.

L'appétit a subi une augmentation remarquable.

Chloro-Anémie

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI

VIII. — M^{lle} J. K..., 18 ans. Cette malade se plaint de palpitations, d'essoufflement, de lassitude accompagnée de bâillements fréquents. Elle souffre de céphalalgie frontale ; elle est sujette à des syncopes. La menstruation est supprimée depuis 3 mois. Appétit très languissant, la malade ne peut supporter la viande.

L'examen révèle une pâleur extrême de la peau et des muqueuses, le palais et le pharynx ont l'aspect « porcelaine » caractéristique. L'auscultation du cœur fait entendre un souffle anémique présystolique. Fosses sus et sous-claviculaires très excavées. Abdomen plat un peu rigide. Reflexe patellaire exagéré des deux côtés. Le diagnostic de grossesse est exclu.

Le traitement institué consiste en ferri protyline à doses progressivement croissantes : 1/2 cuillerée à café, pour commencer, dans du bouillon ou du lait, puis une cuillerée et une cuillerée 1/2, 3 fois par jour.

Après trois semaines de traitement ininterrompu on constatait un notable accroissement de poids et une amélioration nette de l'état du sang, l'appétit revenu pouvait être satisfait : on ordonne alors les viandes grillées.

La malade continua longtemps le traitement phosphoré ; enfin après 3 mois la menstruation s'étant rétablie, le traitement fut abandonné.

Chlorose

Deux observations (résumées) du D^r GEORG BARTSCH (52)

IX. — 1^o A une malade atteinte de chlorose grave on fit prendre, pendant 15 jours, 4 cuillerées à café par jour de protyline, dans du lait. Le poids augmenta de 2 kilogrammes ; l'appétit se régularisa — ce qu'on n'avait pas obtenu par l'usage des ferrugineux et de l'arsenic (liqueur de Fowler). Les divers symptômes de la chlorose, pâleur de la peau et des muqueuses, souffles extra-cardiaques, palpitations, troubles gastriques, sensation de faiblesse et de lassitude, très accentués dans ce cas, s'atténuèrent et la malade put reprendre ses occupations.

X. — 2^e M^{lle} M. E..., 17 ans (chloro-anémie). Cette malade dont la nutrition était très compromise avait du dégoût pour tous les aliments et spécialement pour la viande. La menstruation ne s'était pas encore établie. A côté des symptômes banaux elle avait une fièvre intense (aux environs de 40°); le nombre des hématies était tombé à 2.500.000.

On ordonne le repos absolu, au lit, le régime lacté, et 3 cuillerées à café par jour de ferri-protyline.

La fièvre céda à la fin de la première semaine; un mois plus tard la malade reprenait ses occupations de ménagère; son poids avait augmenté de 3 kilogrammes. L'examen du sang pratiqué à ce moment montra 3.000.000 d'hématies par millimètre cube. L'usage du médicament fut continué.

Convalescence de diphtérie grave

Observation personnelle recueillie dans la clientèle privée du Dr DEMESSE

XI. — Enfant II..., 27 mois. Cette petite fille élevée au biberon jusqu'à l'âge de 3 mois n'a eu d'autre maladie grave qu'une grippe avec prédominance des troubles gastro-intestinaux et bronchiques à l'âge de 8 mois.

La mère, atteinte de lupus érythémateux de la face, a eu 9 enfants (celle-ci est la 8^e) dont deux sont morts en bas âge.

En décembre 1904, nous voyons pour la première fois la petite fille, atteinte de croup dont le début remonte à plus de 8 jours. Au moment de notre premier examen l'état de l'enfant paraît absolument désespéré, la dyspnée est énorme, le tirage intense, l'aphonie complète, la face cyanosée, le pouls filiforme. L'asphyxie, nous dit la mère, fait depuis quelques heures de rapides progrès. Les amygdales et le pharynx sont tapissés de fausses membranes grisâtres (l'examen pratiqué ultérieurement y déce le bacille diphtérique). Les ganglions rétro et sous-maxillaires sont hypertrophiés.

Une première injection de sérum antidiphtérique est faite immédiatement (20 centimètres cubes); elle amène une régression inespérée des symptômes inquiétants; 3 jours plus tard nous pratiquons une nouvelle injection de 20 centimètres cubes de sérum.

Peu à peu les signes laryngés s'amendent, mais la convalescence est traînante et pénible; la voix reste étouffée; l'adénopathie persiste; l'enfant garde une toux rauque plus marquée le matin et le soir; l'auscultation des poumons fait entendre des deux côtés, au tiers supérieur surtout, des râles humides nombreux. L'urine ne contient pas d'albumine.

Six semaines plus tard, on n'a pas encore pu lever l'enfant qui, indifférente à l'entourage est pâle, abattue. Les traits sont tirés, l'amaigrissement progresse, l'appétit est nul, l'adénopathie et les signes pulmonaires ne cèdent pas.

Nous prescrivons la protyline, 1 gramme par jour, dans un peu de lait.

Le 12 janvier, début du traitement, l'enfant pèse 12 kilogrammes.

Le 19 janvier, fin de la première semaine, la mère nous apprend que le médicament est bien supporté, l'appétit de l'enfant a beaucoup augmenté ; la petite fille est plus gaie et demande à quitter son lit.

Poids, 12 kg. 600.

Le 26, nous revoiyons l'enfant. La toux a disparu, l'auscultation du poulmon ne décèle aucun bruit pathologique ; les ganglions encore perceptibles, ont beaucoup diminué de volume. L'aspect de l'enfant est meilleur, elle est moins pâle, montre plus de vivacité.

Poids, 13 kilogrammes.

Dans la semaine suivante l'amélioration se confirme ; l'appétit est maintenant normal ; l'enfant paraît complètement rétablie.

Son poids est de 13 kg. 500.

Convalescence de pneumonie

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI

XII. — M. W..., 44 ans, maçon.

Quand le malade entra dans le service, il était en convalescence d'une pneumonie bilatérale grave.

Etat actuel : malade de taille moyenne, osseux, très amaigri, de faciès fatigué ; les téguments présentent une teinte ictérique. Il se plaint de lassitude, de pesanteur et de rigidité des membres inférieurs. La peau est couverte de sueurs profuses et montre ça et là des taches brunes ; langue fuligineuse, douleur à la pression dans la région du creux épigastrique ; aucun aliment solide n'est toléré.

Traitement : protyline 2 cuillerées à café par jour, délayée dans du lait ; on alimente le malade avec du bouillon et des purées de légumes.

Au bout de huit jours une grande amélioration s'était produite dans l'état du malade ; le traitement fut continué.

Quatre semaines plus tard, le malade pouvait être considéré comme entièrement rétabli.

Convalescence de pneumonie

Observation personnelle recueillie dans la clientèle privée du D^r DEMESSE

XIII. — Femme L..., 23 ans. La convalescence de cette femme, qui relevait de pneumonie lobaire du côté gauche était trainante.

L'interrogatoire nous apprend qu'elle a été soignée 3 ans plus tôt pour une pleurésie avec épanchement à droite. Son mari est tuberculeux et crache.

L'auscultation du poumon, plus d'un mois après la guérison de la pneumonie, fait entendre aux deux sommets et surtout à gauche des craquements secs ; matité à la percussion ; toux sèche et rebelle.

L'appétit est mince, capricieux ; la malade accuse une grande faiblesse.

Nous lui donnons, en deux doses, 10 grammes par jour de protyline. Dès les premiers jours nous sommes surpris du résultat : l'appétit augmente très rapidement, le poids du corps passe en une semaine (2 au 9 janvier 1905) de 55 kg. à 58 kilogrammes. En même temps l'état général s'améliore. Le traitement est continué pendant un mois environ.

Voici les variations de poids :

A la fin de la 2^e semaine. 59 kg. 100.

— 3^e — 59 kg. 500.

— 4^e — 60 kg. 800.

L'influence sur les lésions pulmonaires nous a paru favorable, les signes stéthoscopiques n'ont guère varié, mais la toux a diminué et s'est disciplinée. Les forces sont revenues très vite. L'appétit est resté bon.

Convalescence de péritonite

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI

XIV. — J. Ch..., souffrait depuis un an de pesanteurs et de douleurs stomacales en relation avec une appendicite chronique pour laquelle il fut finalement opéré.

A la suite de l'opération se déclara une péritonite circonscrite qui au bout de six jours évolua vers la guérison.

A ce moment le malade épuisé, très amaigri, se cachectisait rapidement ; il ne pouvait supporter aucun aliment solide ni demi-solide.

On dut l'alimenter avec du bouillon auquel on mélangea une cuillerée à café par jour de protyline.

Le médicament fut bien supporté ; l'état du malade et ses forces s'améliorèrent de telle sorte que trois jours après le début du traitement on put ajouter au régime liquide des purées de légumes, puis peu à peu des aliments solides.

Un mois après, le malade, dont les forces étaient revenues d'une façon étonnante, pouvait quitter le lit.

Cachexie cancéreuse

Observations du Dr JULIUS GNEZDA
recueillies dans le service du Professeur E. v. LEYDEN (Berlin)

XV. — Emma K..., 36 ans. Hérédité inconnue.

Cachexie cancéreuse (carcinome recto-vaginal).

Il y a un an la malade a subi l'extirpation de l'utérus et des ovaires ; à la suite de l'opération survint une incontinence d'urine (section nerveuse ?)

La malade est très affaiblie ; ses téguments ont une légère teinte ictérique, elle vomit fréquemment.

Sur la paroi antérieure du vagin on sent une tumeur solide du volume d'une orange ; douleurs rectales ; hémorrhagies modérées.

On prescrit 3 cuillerées à café par jour de protyline.

A partir du premier jour du traitement, la diurèse qui était de 990 centimètres cubes, monte progressivement jusqu'au maximum de 2.000 centimètres cubes, qui est atteint le huitième jour et se tient ensuite pendant trois semaines à 1.500 centimètres cubes en moyenne.

La malade, habituellement constipée, eut pendant cette période des selles régulières.

Son poids augmenta en trois semaines de 3 kg. 500, pour atteindre 51 kilogrammes.

Influence psychique favorable.

XVI. — Lina L..., 53 ans.

Cachexie par suite de carcinome de l'estomac.

Jusqu'à l'âge de 51 ans, cette femme avait été bien portante.

A ce moment elle commença à subir un amaigrissement progressif qui atteignit en un an et demi 60 livres.

La malade est extrêmement émaciée ; les téguments sont jaune paille. Entre l'ombilic et l'appendice xyphoïde on sent une tumeur, grosse comme

un œuf de cane, et qui est certainement en relation avec les parois de l'estomac.

Les vomissements sont continuels.

Le suc gastrique est hypoacide.

L'urine contient beaucoup d'indican.

Par l'emploi de la protyline (12 grammes par jour), l'état de la malade subit une amélioration nette, surtout subjective.

Cachexie cancéreuse

Deux observations du D^r GEORG BARTSCH de Vienne

1^o Cancer du pylore.

XVII. — J. M., 48 ans, journalier, atteint de carcinome du pylore; anorexie complète, dégoût absolu des aliments. La palpation de l'abdomen fait percevoir, dans la région du pylore, une tumeur du volume d'un petit œuf. Le malade ne peut supporter aucune nourriture, à l'exception du lait et de la soupe, dont il prend de petites quantités.

En six semaines, il a maigri de 2 kilogrammes (de 37 kil. à 35 kil.). Il passe toutes ses nuits sans sommeil.

On prescrit la protyline (dose quotidienne 3 cuillerées à café) dans du lait ou du bouillon.

L'appétit augmente après une semaine de ce régime, ce qui eut une influence psychique favorable; le malade commençant à supporter un peu de nourriture solide, l'amaigrissement subit un temps d'arrêt. Pendant les quatre semaines du traitement, le poids du corps s'est maintenu constant; le sommeil est revenu.

2^o Carcinome utérin.

XVIII. — Femme L. O., 50 ans, atteinte de cancer utérin (évolution avancée). Cette malade ne peut, à cause d'une répugnance invincible, supporter le lait. On lui fait prendre dans du thé ou du vin, 3 à 4 cuillerées à café de protyline.

Pendant les quatre semaines où cette femme a été observée, le poids du corps est resté constant, alors que, avant le début du traitement, elle avait en une semaine, perdu 1 kilogramme de son poids.

Ulcère rond de l'estomac

Observation du D^r GEORG BARTSCH de Vienne

XIX. — M^{lle} M. F., 20 ans, souffrait de chlorose grave, liée à différents troubles gastriques, anorexie, pyrosis, nausées, vomissements, quand elle fut prise tout à coup d'une hématomatose, qu'accompagnaient de violentes douleurs dans la région épigastrique et des selles sanglantes avec vives épreintes.

La région épigastrique est douloureuse à la pression, les vomissements sont continuels; le contenu de l'estomac est hyperacide. On porte le diagnostic d'ulcère rond de l'estomac, et l'on prescrit le repos absolu, la suppression de toute alimentation, l'application de glace sur l'estomac et de suppositoires opiacés.

Les hématomatoses ayant été arrêtées par ces moyens, on permet le régime lacté; cependant la malade ne pouvant supporter des quantités de lait suffisantes pour enrayer la dénutrition, on fait ajouter 3 cuillerées à café de protylène par jour.

Quelques jours après on observait une diminution marquée de la sensibilité à la pression et de l'irritabilité de l'estomac, et les vomissements diminuaient de fréquence.

Peu à peu l'appétit se releva, le facies devint meilleur. En trois semaines, on nota une augmentation du poids du corps de 2 kilogrammes 1/2.

Le médicament a été bien toléré.

Adénopathie tuberculeuse

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI

XX. — A. C., enfant de 5 ans. Encore que ses antécédents héréditaires fussent bons, cet enfant n'avait jamais été bien portant depuis sa naissance; au point de vue du développement général et de la taille, il est très en retard sur les enfants de son âge; il est pâle et débile, ses téguments et ses muqueuses sont fortement anémiés: sa tête est un peu grosse, donnant à penser qu'il existe peut-être un léger degré d'hydrocéphalie; les fontanelles ne sont pas encore obturées.

Au cou, on remarque de chaque côté des cicatrices scrofuleuses typiques et des paquets de ganglions tuberculeux ; à droite la tuméfaction atteint le volume d'un poing d'enfant.

Le thorax est aplati, les espaces intercostaux excavés ; l'abdomen est également creux. Muscles et pannicule adipeux très peu développés. Des examens répétés et soigneux ne révèlent aucune lésion des poumons ni du cœur ; le foie et la rate sont normaux. Cependant l'enfant souffre de diarrhées très fréquentes.

En résumé, il s'agit d'un enfant scrofuleux, à nutrition défectueuse, atteint d'adénites récidivantes ; après coup, on remarqua, sur la cornée gauche, une tache superficielle, et, par l'interrogatoire des parents, on apprit que, dans les premières années de sa vie, l'enfant avait présenté des inflammations répétées des deux yeux, « qu'on avait traitées avec une poudre blanche » (calomel ?). Il est clair qu'il s'agissait de conjonctivites lymphatiques.

On essaya le traitement par la protyline (1 cuillerée à café).

Après un délai de quinze jours, l'action du remède se manifestait déjà, en ce sens que la mine de l'enfant, était bien meilleure ; l'appétit avait notablement augmenté et l'enfant, jadis apathique, était devenu plus gai et s'intéressait à son entourage.

Quinze jours plus tard, on remarquait une diminution des masses ganglionnaires ; la tumeur du côté droit, en particulier, avait subi une régression étonnante ; cette amélioration était d'autant plus précieuse que précédemment, comme en témoignaient les nombreuses cicatrices, les adénites avaient suppuré.

L'anémie avait sensiblement cédé ; les muscles et le pannicule adipeux s'étaient développés si bien que l'aspect de l'enfant n'avait plus rien de celui d'un malade.

Adénopathie tuberculeuse

Observation personnelle recueillie dans le service du D^r PARELLE
(Hôpital civil de Versailles)

XXI. — Marie L., 13 ans 1/2, entrée à l'hôpital en janvier 1905 (salle Sainte-Sophie), pour adénopathie-tuberculeuse.

Au moment où nous commençons le traitement par la protyline, à l'exclusion de tout autre médication, cette fillette présente encore dans la région cervicale, le long du trajet carotidien et de chaque côté de grosses masses ganglionnaires. A gauche, une de ces masses atteint le volume d'un petit œuf, elle présente quelques points ramollis ; vers l'angle maxil-

laire et vers la clavicule du même côté, existent des amas secondaires plus petits. A droite, l'adénopathie présente les mêmes localisations, mais elle est moins volumineuse; on ne trouve aucun point ramolli.

L'enfant ne sait pas exactement à quelle époque l'hypertrophie a débuté; mais elle est de beaucoup antérieure à son entrée dans la salle. L'huile de foie de morue qu'on lui a prescrite jusqu'ici n'a produit qu'une très minime régression des lésions.

L'auscultation du poulmon ne fait rien percevoir d'anormal. Le cœur paraît sain. Les urines ne contiennent pas d'albumine.

L'état général est satisfaisant, cependant l'appétit languit.

Quelques jours après le début (20 avril 1905) du traitement par la protyline (5 grammes par jour), nous remarquons une excitation nette de l'appétit, ce que nous confirme la religieuse chargée du service. A la fin de la première quinzaine, il n'y a pas encore de modification appréciable de l'adénopathie.

Cependant l'appétit reste bon, l'aspect de l'enfant est meilleur, le teint plus frais.

Quinze jours plus tard, fin du premier mois, nous observons la disparition des petits amas ganglionnaires de l'angle de la machoire à droite; du même côté, les autres paquets ont diminué de volume. A gauche, le changement n'est guère appréciable.

Dans le cours du second mois (juin), l'amélioration se confirme. Actuellement (20 juin), les ganglions du côté droit sont encore nettement perceptibles au palper, mais leur volume a diminué de moitié environ. Certains ganglions moins hypertrophiés ont même complètement disparu.

A gauche, la masse principale ne paraît avoir subi aucun changement; les masses secondaires ont, comme à droite, diminué, cependant moins nettement.

L'amélioration de l'état général s'est confirmée, l'enfant paraît bien portante, son teint est plus coloré.

L'examen des urines, fait à plusieurs reprises pendant le traitement, n'a révélé à aucun moment la présence d'éléments anormaux.

Adénopathie tuberculeuse

Observation personnelle recueillie dans le service du D^r Villon
(Hôpital civil de Versailles)

XXII. — Observation résumée. — Maurice B..., 5 ans. Enfant assisté, entré dans le service (salle St-Côme) pour adénopathie tuberculeuse.

Nous commençons le traitement par la protyline (4 grammes par jour), à l'exclusion de tout autre médication, le 25 avril 1905.

A ce moment l'examen du petit malade nous montre un enfant de petite taille, chétif, de teint pâle et anémié, amaigri, qui tousse un peu matin et soir, dont l'appétit est faible, capricieux.

On voit et l'on sent sur le côté gauche du cou des masses ganglionnaires traçant le trajet de la chaîne carotidienne et qui descendent jusque vers la clavicule. Le plus gros de ces ganglions a le volume d'une petite noix. — A droite, on sent des ganglions hypertrophiés isolés ; leur volume est à peine celui d'une noisette.

Aux poumons, obscurité respiratoire au sommet gauche, le cœur est normal ; l'urine ne contient rien de pathologique.

A la fin de la première quinzaine, à part l'augmentation de l'appétit qui s'est manifesté dès les premiers jours, nous remarquons la disparition progressive des ganglions les moins hypertrophiés.

La diminution de volume n'est pas encore sensible sur les plus atteints.

Après un mois du traitement cette regression se confirme

Après un mois et demi la majeure partie des ganglions hypertrophiés a diminué de volume ; les plus petits sont à peine perceptibles au palper.

Les plus gros, deux ou trois, résistent.

L'état général est de beaucoup meilleur, la pâleur a disparu, l'appétit est maintenant normal ; l'enfant ne tousse plus.

L'auscultation du poumon ne révèle aucune lésion.

Nous n'avons pas observé de phénomènes d'intolérance.

Adénopathie tuberculeuse

Observation personnelle recueillie dans le service du D^r PARELLE
(Hôpital civil de Versailles)

XXIII. — Marie-Jeanne G..., 18 ans. Couchée au n° 9 de la salle Ste-Sophie.

Malade grosse de quatre mois et demi environ ; elle se plaint de faiblesse, de bourdonnements d'oreilles, de céphalée ; elle est sujette à des syncopes fréquentes, elle n'a qu'un très faible appétit.

Elle présentait en outre du côté droit de la région cervicale une volumineuse masse ganglionnaire (adénopathie tuberculeuse), dont l'incision et le curetage a été pratiqué 8 jours avant le début de notre essai.

A ce moment la suppuration est encore très abondante ; la plaie violacée tend à se fistuliser (20-avril 1905).

Protyline, 10 grammes par jour, en deux fois.

Dès les premiers jours, augmentation remarquable de l'appétit, et sédation nette des troubles subjectifs. La malade nous déclare spontanément qu'elle « se sent beaucoup mieux ». ¹

Dix jours environ après le début du traitement, la suppuration qui a peu à peu diminué est presque tarie ; l'aspect de la plaie est meilleur.

Un mois et demi plus tard la plaie est complètement fermée. La malade n'accuse plus aucun symptôme gênant.

Pendant toute la durée du traitement l'urine n'a présenté aucun élément pathologique.

*
* * *

Nous avons encore observé personnellement quatre cas d'adénopathie tuberculeuse chez des enfants (hôpital civil de Versailles, salles Sainte-Sophie et Saint-Côme). Dans tous, le traitement phosphoré a produit très rapidement l'augmentation de l'appétit et du poids du corps, une amélioration nette de l'état général, et une diminution plus ou moins rapide, complète ou partielle, mais toujours sensible de l'hypertrophie ganglionnaire.

Max Bürger (56) (de Vienne), Siegmann, Arnold Goldmann rapportent encore un grand nombre de guérisons ou d'améliorations.

Scrofule

Observations du D^r FRANTZ DORN (48) de Berlin

(Clinique du Professeur M. MENDELSONN)

Trois observations résumées :

XXIV. — 1^o Karl B..., 9 ans. Enfant très amaigri, mince, pâle, d'aspect épuisé et maladif. On constate des amas ganglionnaires nombreux au cou et à la nuque ; l'enfant présente en outre de l'anorexie et une toux sèche fort gênante. L'auscultation des poumons ne révèle rien d'anormal. Au cœur on perçoit nettement des souffles anémiques, révélant la faiblesse du myocarde.

En plus de la diététique habituelle, on prescrit la ferri-protyline à la dose de 1/2 cuillerée à café 3 fois par jours, mélangée aux aliments.

Après quatre semaines de ce traitement on constate déjà des modifications essentielles dans l'aspect du petit malade ; la mine, l'expression du visage sont bien meilleures ; l'enfant habituellement irritable est devenu plus calme, la toux est très diminuée et l'appétit surtout depuis 15 jours, est nettement augmenté.

Trois semaines plus tard, c'est-à-dire moins de deux mois après le début du traitement, l'auscultation du cœur ne laissait plus entendre les souffles anémiques, précédemment constatés ; l'augmentation de l'appétit avait persisté, la mine était excellente et l'enfant lui-même se sentait mieux.

Les amas ganglionnaires avaient beaucoup diminué de volume.

Vers la onzième semaine du traitement ces amas ganglionnaires avaient totalement disparu.

XXV. — 2^e Clara G..., 6 ans. Petite fille malade depuis l'enfance, continuellement sujette à des rhumes et à des coryzas, et qui depuis quelque temps souffre de maux de tête fréquents, d'anorexie et de lassitude générale.

On peut constater de chaque côté du cou et dans la région sous-maxillaire des amas ganglionnaires profonds.

Traitement par la ferri-protyline.

En deux mois on obtint, parallèlement à la régression des masses ganglionnaires, un relèvement de l'état général qui se traduisait par la bonne mine de l'enfant et que l'augmentation du poids du corps confirmait.

XXVI. — 3^e Karl F..., 7 ans. Cet enfant a subi récemment l'ablation de végétations adénoïdes du naso-pharynx et l'amygdalectomie bilatérale ; cependant il continue à souffrir d'un catarrhe de la pituitaire dont l'écoulement purulent a produit un eczéma croûteux des narines et de la lèvre supérieure.

L'huile de foie de morue et les bains salés n'ont pas agi jusqu'ici.

On prescrit la ferri-protyline ; on observe alors l'amélioration progressive, puis la guérison complète de cet eczéma rebelle, la diminution du catarrhe pituitaire ; en même temps le faciès de l'enfant (adénoïdien) devient plus vivant.

Coxalgie ancienne

Observation personnelle recueillie dans le service du D^r VILLON

(Hôpital civil de Versailles)

XXVII. — L'enfant M. E..., âgé de 6 ans, est couché au n^o 4, de la salle Fourcault de Pavant (chirurgie), depuis octobre 1904. Il est atteint depuis plusieurs années de coxalgie, à droite. Actuellement l'ankylose est absolue, la marche impossible. L'enfant est très affaibli par le décubitus prolongé, il est émacié, anorexique.

L'auscultation du poumon ne révèle aucune lésion.

Dans l'espoir d'obtenir une amélioration de l'état général, nous lui faisons prendre quotidiennement 5 grammes de protyline.

L'augmentation de l'appétit et des forces s'est produite assez rapidement elle était nette dès la fin de la première semaine.

Voici les variations de poids (début du traitement, 2 mai 1905) :

Poids initial,	14 kg. 700.
A la fin de la 1 ^{re} semaine,	15 kg.
— 2 ^e —	15 kg. 100.
— 3 ^e —	15 kg.
— 4 ^e —	15 kg. 400.

Aucun symptôme d'intolérance ; le médicament a été accepté sans difficulté.

Tuberculose pulmonaire

Deux observations du D^r GEORG BARTSCH de Vienne

Observations résumées :

XXVIII. — 1^o M. L..., 15 ans. infiltration tuberculeuse des deux sommets pulmonaires (hémoptysies, sueurs nocturnes, poussées de fièvre chaque soir). La nutrition est très compromise.

La protyline (3 cuillerées à café par jour) fut bien tolérée. On obtint une excitation de l'appétit et une amélioration de l'état général déjà sensible après quinze jours de traitement ; une augmentation de poids de 2 kilogrammes (à la fin du premier mois), alors que précédemment le malade subissait un amaigrissement progressif.

XXIX. — 2^o A. F..., 13 ans. Tuberculose pulmonaire et péritonite tuberculeuse.

Ce malade souffrait particulièrement de diarrhées avec coliques.

Le traitement par la protyline amena en trois semaines un accroissement du poids du corps (de 28 kg. à 30 kg.), et une amélioration des troubles intestinaux.

Tuberculose pulmonaire

Observation personnelle recueillie dans le service du D^r PARELLE

(Hôpital civil de Versailles)

XXX. — Rose G..., 24 ans, soignée depuis 8 mois à l'hôpital.

L'interrogatoire nous apprend que cette malade atteinte en janvier

février 1905, de scarlatine) souffre depuis un an. En plus des symptômes prédominants de cystite tuberculeuse pour laquelle elle est soignée dans le service chirurgical (salle Sainte-Sophie), elle se plaint de douleurs intercostales intenses, surtout du côté gauche, d'amaigrissement rapide, de toux rebelle et d'expectoration ; l'appétit est faible, capricieux, des nausées et parfois des vomissements surviennent après le repas, les digestions sont pénibles, la diarrhée alterne avec la constipation.

L'auscultation fait entendre dans le tiers supérieur du poumon gauche des râles sous crépitants, du retentissement de la toux et de la voix ; à droite, en avant, la respiration est soufflante. Le cœur est normal, les urines ne contiennent pas d'albumine.

Toute médication interne étant suspendue, nous donnons à la malade 10 grammes par jour de protyline pure (22 avril 1905). La malade pèse avant le début du traitement 41 k. 300. Dès les premiers jours de l'administration du remède nous observons une excitation nette de l'appétit ; à la fin de la première semaine, en plus de l'amélioration subjective, nous constatons déjà une augmentation du poids. Poids, 41 k. 900.

Dans le cours de la deuxième semaine, l'appétit reste satisfaisant, les nausées et la pesanteur d'estomac ont disparu, les selles sont régulières, quotidiennes, le volume de l'urine est augmenté, mais les douleurs et la difficulté de la nutrition persistent. La toux est diminuée de fréquence, mais les signes stéthoscopiques n'ont pas sensiblement varié. Le poids du corps atteint à la fin de la première quinzaine 43 kilogrammes.

Le traitement est continué pendant un mois.

Finalement le poids du corps atteint 45 kil. 500.

L'action du médicament se résume ici :

Excitation de l'appétit, augmentation du poids du corps (4 kil. 200) ; disparition des troubles gastro-intestinaux.

Diminution nette de la toux, diminution des râles sous-crépitaux du côté gauche, et de l'expectoration.

Augmentation de la diurèse, pas de modifications des symptômes de cystite.

Tuberculose pulmonaire

Observation personnelle recueillie dans la clientèle privée du D^r DEMESSE

XXXI. — Observation résumée. — Noémie G..., 17 ans. Jeune fille grande, mince, d'aspect maladif, téguments pâles ; elle a été soignée l'année précédente pour une anémie assez intense ; elle a été atteinte, il y a trois mois, d'appendicite (traitement médical). La convalescence a été

pénible ; la malade est restée faible, elle continue à maigrir, elle tousse matin et soir, elle a des sueurs nocturnes. Elle se plaint de lassitude, de douleurs au niveau des omoplates et d'essoufflement rapide ; elle n'a pas d'appétit.

Le soir surviennent parfois de légères poussées fébriles, 37°6, 37°8.

L'auscultation des poumons fait entendre des craquements secs aux deux sommets, plus nombreux et plus nets à droite. La percussion de ce côté, de la matité, submatité à gauche.

Nous lui donnons (2 janvier 1905) 10 grammes par jour, en deux fois, de protyline pure.

L'effet se manifeste dès les premiers jours par l'augmentation de l'appétit dont témoigne l'accroissement du poids du corps qui passe en une semaine de 48 kil. 500 à 49 kil. 250.

L'amélioration se confirme dans la période suivante : le poids passe successivement de 50 kilogrammes (15 janvier) à 50 kil. 500 (22 janvier) et 51 k. 300 (29 janvier).

A ce moment, la médication est suspendue ; les craquements secs et les sueurs ont disparu ; il reste à droite un peu de submatité ; la malade se sent plus forte, elle ne tousse plus que rarement, elle mange bien, les selles sont régulières.

Rachitisme

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI

XXXII. — Il s'agit d'un cas de rachitisme chez un enfant de trois ans. Cet enfant a quatre frères et sœurs qui tous ont présenté des accidents de rachitisme par suite d'une alimentation défectueuse.

C'est surtout depuis un an que chez l'enfant en question les troubles rachitiques sont devenus bien nets.

La tête est grosse, les os mous, les nouures très saillantes, les cartilages costaux très ramollis. On observe à l'union de ces cartilages avec la côte osseuse des nodosités (chapelet rachitique).

Le ventre est fortement ballonné, l'examen des poumons révèle un catarrhe bronchique étendu.

Les évacuations sont très irrégulières, une constipation opiniâtre alterne avec des diarrhées abondantes.

L'enfant étant la plupart du temps abandonné sans surveillance se tenait continuellement sur ses jambes, de sorte que les membres inférieurs présentent des courbures accentuées.

Aucun traitement n'ayant encore été essayé on fit prendre à l'enfant deux cuillerées à café de protyline.

Cette préparation fut supportée sans aucun inconvénient ; six semaines plus tard, en même temps qu'une grande amélioration de l'état général, on pouvait constater une diminution nette du gonflement des extrémités articulaires ; l'obturation des fontanelles avait fait des progrès.

Le fait que les frères et sœurs du petit malade avaient tous présenté des manifestations du rachitisme, dont il leur restait encore des sequelles, permettait une comparaison intéressante et les parents déclaraient que, pour les autres enfants, on n'avait jamais obtenu un amendement aussi rapide des symptômes du mal.

On ne peut pas dire que l'enfant était complètement guéri, cependant le traitement lui avait rendu un grand service ; les selles étaient devenues régulières, la courbure des jambes s'était passablement redressée.

Rachitisme

Observations du D^r FRANTZ DORN de Berlin

(Clinique du Professeur M. MENDELSON)

XXXIII. — Fritz L..., enfant de 11 mois présentant tous les signes du rachitisme.

Il a été traité depuis cinq semaines environ par les bains salés et l'hématogène (Hommel).

Le teint du petit malade est blafard, sa tête, proportionnellement au corps, grosse avec les fontanelles encore très ouvertes ; les épiphyses aux articulations des pieds et des mains, aussi bien que les diaphyses costales ont les épaississements caractéristiques. Le ventre est excessivement ballonné ; la nutrition est très compromise par des troubles gastro-intestinaux ; l'indifférence totale de l'enfant pour son entourage témoigne d'une certaine débilité mentale.

Concurremment aux bains salés employés jusqu'alors on prescrit la protyline à la dose quotidienne d'une cuillerée à café — en trois fois — mélangée aux aliments.

Après quinze jours de ce traitement on ne constate aucune modification essentielle de l'ostéogénèse. La dose est alors portée à une cuillerée et demie à café par jour.

On observa alors une remarquable excitation de l'appétit. Le traitement fut poursuivi et dans l'espace de cinq semaines environ, une amélioration incontestable put être notée ; elle portait aussi bien sur le teint que sur

l'expression de la physionomie et surtout sur l'attitude du petit malade ; l'enfant faisait bientôt ses premières tentatives de station debout, ce qui était l'indice d'un grand progrès dans son développement ; la grande fontanelle se rétrécissait progressivement.

Ces signes favorables se sont graduellement confirmés : Les déformations osseuses s'amendèrent peu à peu ; l'enfant est actuellement en bonne voie, il apprend à courir et, trois mois environ après le début du traitement, se ressent à peine des troubles anciens de son développement.

Rachitisme

Observation du D^r FRANTZ DORN de Berlin
(Clinique du Professeur M. MENDELSON)

XXXIV. — Toni Sch..., Petite fille élevée au sein pendant six mois. A cette époque, la mère ayant été prise d'influenza, l'allaitement au sein fut abandonné.

L'enfant fut également atteinte du même mal avec prédominance des troubles gastro intestinaux, et bientôt, malgré des soins vigilants (toutefois l'allaitement maternel n'avait pas été repris), les symptômes du rachitisme apparurent.

L'enfant avait des sueurs extrêmement abondantes, principalement au niveau de la nuque, et depuis environ six semaines l'obturation des fontanelles ne faisait aucun progrès ; la vie de la petite malade paraissait très compromise.

On eut recours à la protyline et dans l'espace de deux mois environ les symptômes du rachitisme s'amendèrent ; en particulier les fontanelles se comblèrent, si bien que la petite fille fut considérée comme guérie.

Mais à ce moment, à peine convalescente elle fut atteinte d'une rougeole assez grave qui amena une anémie intense.

On prescrivit alors la ferri-protyline qui, à la dose de 2 cuillères à café par jour, fut très bien tolérée et donna des résultats satisfaisants : La convalescence fut rapide, l'appétit et les forces revinrent et le teint reprit sa fraîcheur primitive.

Rachitisme

Observations du D^r FRANTZ DORN de Berlin
(Clinique du Professeur M. MENDELSON)

Trois cas, résumés :

XXXV. — Le premier concerne une petite fille de 14 mois qui avait (ex-

même temps que les manifestations du rachitisme) la coqueluche. Ici on ne réussit pas tout d'abord à obtenir le résultat désiré et à réprimer les déformations osseuses; mais il faut remarquer que la coqueluche, agissant comme affection intercurrente, pouvait s'opposer plus ou moins à l'amélioration rapide.

Cependant on doit mentionner que l'état général de la petite malade, qui avait été très affaiblie par la coqueluche, se releva vite par l'emploi de la protyline, quoique la coexistence des accidents rachitiques eut pu faire prévoir le contraire.

Chez deux autres enfants, frère et sœur, âgés de 2 ans 1/2 et de 9 mois, les lésions du rachitisme s'étaient produites sous l'influence d'une alimentation mauvaise et d'une hygiène défectueuse.

On prescrivit une alimentation plus rationnelle et l'emploi de protyline pure alternée avec la ferri-protyline.

Au bout de cinq semaines les deux enfants présentaient les signes nets d'un changement favorable, surtout le plus jeune, dont l'état lamentable, au début du traitement, rendait la survie très douteuse et qui s'était fortifié très rapidement.

Dans ces deux derniers cas, il est certain que les soins plus rationnels et la diététique ont leur part dans les résultats obtenus; mais on doit néanmoins compter avec l'influence du traitement phosphoré.

Rachitisme

Observation personnelle recueillie dans la clientèle du D^r DEMESSE

XXXVI. — Georges S..., petit garçon de 2 ans 1/2, présentant des troubles rachitiques.

L'enfant a été élevé au biberon et dès l'âge de six mois commençait à manger « un peu de tout ».

A l'examen nous notons l'obturation inachevée des fontanelles; les nodosités caractéristiques à l'union des côtes avec les cartilages costaux; l'épaississement des extrémités épiphysaires des os longs; les principales articulations sont nouées; le ventre est ballonné et saillant.

L'enfant est pâle, amaigri, les chairs sont flasques, les muscles peu développés, les jambes sont incurvées; au cou, dans les aisselles et dans les aines on trouve des ganglions hypertrophiés; l'enfant a peu d'appétit; il est sujet à la diarrhée.

Nous prescrivons, avec un régime plus rationnel, 3 grammes par jour de protyline (28 décembre 1904).

La mère nous apprend quelques jours après que la diarrhée est arrêtée ; l'enfant se montre plus vif.

Peu à peu l'appétit augmenta, en même temps la pâleur des téguments diminuait, l'aspect du petit malade devenait meilleur.

A la fin de la première quinzaine le ballonnement du ventre était beaucoup moins accentué ; les selles étaient devenues régulières.

Dans le courant du premier mois l'augmentation du poids du corps atteignait 1.200 grammes ; l'adénopathie cédait progressivement.

Le traitement continué pendant deux mois et demi amena l'obturation à peu près complète des fontanelles, une regression appréciable des troubles du développement osseux, mais surtout un relèvement remarquable de l'état général.

Rachitisme tardif

Observation du Dr LÉOPOLD NEKOWITSCH (53)

XXXVII. — Il s'agit d'un enfant de 7 ans, jusque là bien portant, chez qui se manifestèrent des signes nets de rachitisme tardif.

Le rachitisme se porta surtout sur les extrémités inférieures et la démarche de l'enfant devint maladroite et dandinante ; l'enfant trébuchait et tombait à chaque instant et finalement ne voulut plus faire aucune tentative de marche.

Après qu'on eut essayé sans résultat, pendant huit semaines, toutes les médications habituelles (à l'exception de l'huile de foie de morue que le malade refusait absolument), on eut recours à la protyline — à la dose de 10 grammes par jour.

On la prescrivit mélangée aux aliments et l'enfant l'accepta sans difficulté.

Au bout d'un mois environ l'enfant essaya spontanément de marcher ; dans le courant du second mois les progrès s'accrochèrent et quand on suspendit le traitement (l'enfant avait pris 500 grammes environ du médicament) il ne restait plus qu'un léger défaut d'assurance dans la course.

Rachitisme. — Convulsions

Observation du Dr FRANTZ DORN de Berlin
(Clinique du Professeur M. MENDELSON)

XXXVIII. — Clara P., 10 mois. Il s'agit d'une petite fille qui, présentant différents troubles rachitiques, n'a pas encore commencé sa dentition.

Depuis quelques semaines elle a été prise de convulsions qui, par leur répétition, mettaient sa vie en danger; le chloral et le bromure employés jusqu'ici, en même temps que les bains calmants, avaient déjà atténué les accidents, sans cependant empêcher le retour des convulsions.

Après cinq jours de traitement par la protyline (2 cuillerées par jour), il survint encore quelques convulsions, mais sans aucun caractère de gravité, qui disparurent *ensuite* complètement.

La médication fut continuée *pendant* plusieurs semaines, aux mêmes doses, et sept semaines environ après son *début*, on constatait des signes nets d'amélioration, une augmentation remarquable du poids et des forces de l'enfant et la régression lente des troubles rachitiques.

Max Bürger (56) (de Vienne) rapporte dix-huit cas de rachitisme traité par la protyline; il a obtenu dans tous les cas des résultats favorables, d'abord et surtout au point de vue du relèvement de l'état général, quelquefois, quand les lésions n'étaient pas trop anciennes, il a observé l'arrêt des troubles osteogénétiques.

J. Siegmann, A. Goldmann, F. Kornfeld (58) citent également un nombre important de cas où les résultats du traitement furent satisfaisants.

Convulsions et [Paralysie infantiles

Observation du D^r GERHARTZ (de Rheinbach) (54)

XXXIX. — Enfant Walter, né le 30 mai 1901. L'accouchement, très laborieux, nécessita l'emploi du forceps, l'enfant vint en état de mort apparente (asphyxique). Aucune tare héréditaire, les parents sont en excellente santé.

Du deuxième au sixième jour après la naissance, on observa des attaques fréquentes de spasme glottique; l'alimentation par le lait de vache paraissant ne pas réussir, l'enfant fut mis au sein d'une nourrice.

Dans le dixième mois, en mars 1902, concurremment avec l'alimentation au sein, on employa le lait stérilisé (appareil de Soxleth). A partir de septembre 1902 (seizième mois), l'enfant fut nourri exclusivement au lait stérilisé.

En octobre 1902 (dix-septième mois), une légère parésie du côté gauche se transforma en paralysie complète. En novembre, apparurent des con-

vulsions des bras, des jambes et du cou, qui, d'abord, duraient quelques secondes.

Bientôt ces convulsions se renouvelèrent, séparées par une pause d'une minute environ, de trois à cinq fois par jour; elles étaient suivies de somnolence.

Voici en quoi consistait l'accès : après une courte aura, qui se manifestait par l'agitation de l'enfant, le tronc se courbait subitement en avant, les bras et les jambes étaient pris de mouvements convulsifs pendant que la tête s'inclinait en avant, les pupilles étaient extrêmement dilatées; il semblaient que les convulsions toniques fussent plus précoces sur le côté gauche du corps.

L'enfant ne criait ni avant ni après l'attaque; on n'observa ni morsure de la langue ni incontinence d'urine.

Contre la parésie, depuis octobre 1902, on avait employé, avec des résultats satisfaisants le massage et l'électricité. A partir de novembre (début des convulsions) jusqu'en janvier 1903, le petit malade avait pris du bromure, sans amélioration notable. A ce moment, l'enfant fut mené quatre fois par semaine à la clinique de Bonn, et là toute médication fut supprimée.

Quand l'enfant fut ramené à la maison paternelle, les attaques (peut-être à cause de la suppression du bromure) se reproduisaient de douze à dix-sept fois par jour. A partir du 20 avril, le bromure fut repris; on y ajouta l'hyoscyamine, sans résultat satisfaisant.

Après l'entrée de l'enfant dans le service du docteur Gerhartz, on lui fit prendre (du 4 mai au 11 juin) 50 centigrammes de bromure par jour.

Le nombre des attaques, pendant cette période, ne s'éleva pas au dessus de sept par jour, avec de une à dix convulsions pour chaque attaque.

A partir du 31 mai, on prescrivit la protyline, à la dose de une cuillerée à café par jour, mélangée avec le lait. Le bromure fut continué.

(Jusqu'au 6 juin, les doses de protyline absorbées furent à peu près nulles en réalité, parce que l'infirmière ne sut pas employer le médicament).

Cependant, dès ce moment, le nombre des attaques ne s'éleva pas au-dessus de trois par jour (nombre de convulsions par attaque : jusqu'à treize).

A dater du 6 juin, la dose exacte de protyline étant absorbée, on peut noter les changements suivants : tandis que le nombre des attaques baissait et se maintenait à deux par jour, le nombre des convulsions, pour chaque accès, tendait à augmenter inversement, et s'élevait jusqu'à dix-neuf.

A la date du 11 juin, on supprime complètement le bromure, afin d'observer l'influence de la protyline seule; après cette suppression, le nombre des attaques ne dépassa pas quatre par jour et, d'autre part, on

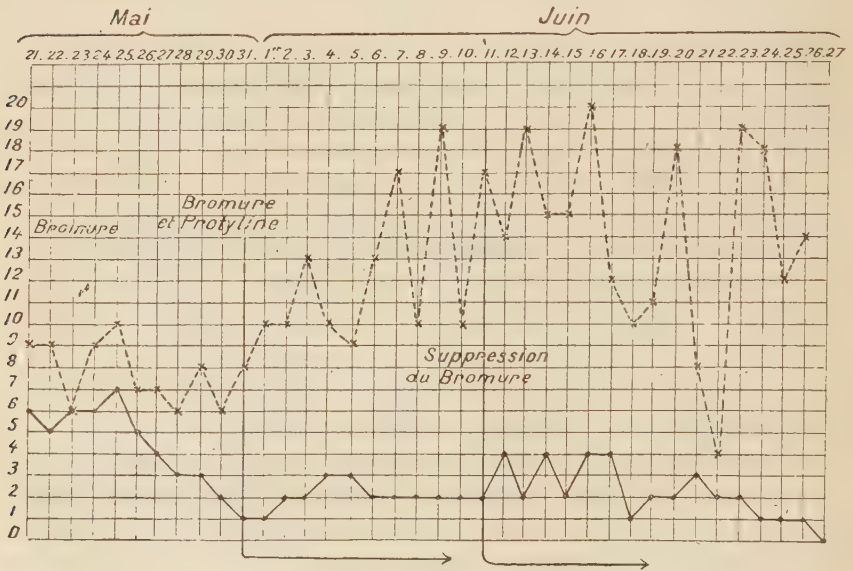
put observer, le 16 juin, jusqu'à vingt convulsions pour un seul accès. Les accès augmentaient donc de violence tout en diminuant de nombre.

Puis, tout à coup, le 26 juin, après vingt jours du traitement phosphoré les attaques cessèrent complètement. Une seule fois, le 29 juin survint un dernier accès (huit convulsions).

Dès lors, l'état de l'enfant s'améliora rapidement. Actuellement (février 1904), la parésie du côté gauche existe, encore nette; cependant l'enfant continue à se bien développer, son intelligence est vive.

*
* *

Nous avons reproduit ici la courbe curieuse tracée par le docteur Gerhartz; elle permet de suivre de jour en jour l'évolution du mal; elle met surtout en relief les variations inverses du nombre des accès et des convulsions comptées pendant chaque accès.



Les temps sont inscrits en abscisse.

Sur la ligne des ordonnées on lit le nombre des attaques (ligne continue) et le nombre des convulsions notées pour chaque attaque (ligne pointillée).

Ostéomalacie

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI

(Clinique du Wilhelminenspital à Vienne)

XL. — Il s'agit de la femme d'un commerçant, âgée de 28 ans, chez laquelle il y a quatre ans, dans le cours d'une grossesse, apparurent les premiers signes de l'ostéomalacie ; c'étaient des douleurs violentes dans les jambes et une exquise sensibilité à la pression de tous les os du bassin. Peu à peu le bassin avait pris, à un faible degré, le type ostéomalacique, ce qui avait nécessité l'avortement provoqué.

Une nouvelle grossesse étant survenue, les signes précédents se reproduisirent.

Considérant la nutrition défectueuse chez cette femme et l'irritabilité nerveuse de l'estomac, on tenta le traitement par la protyline.

Chose remarquable, malgré les vomissements gravidiques, le médicament fut relativement bien toléré, c'est à-dire qu'il était conservé assez longtemps pour avoir subi la digestion intestinale.

On obtint non seulement une augmentation de l'embonpoint, mais encore une diminution progressive de la sensibilité à la pression sur les os du bassin.

Les diamètres du bassin, lors du premier accouchement, fait ici, étant connus, permettaient la comparaison avec les diamètres actuels. Or, ceux-ci, au septième mois de la grossesse étaient restés exactement ce qu'ils étaient quatre ans plus tôt.

On provoqua l'accouchement prématuré qui donna un garçon de 2 kilogrammes. Cet enfant s'est depuis parfaitement développé.

Max Bürger a traité deux femmes, de 32 et 36 ans, chez lesquelles, à l'occasion de la grossesse, étaient apparus les symptômes et les signes de l'ostéomalacie. Il a employé de hautes doses (4 grammes cinq fois par jour), qui ont amené, en six semaines, un arrêt dans l'évolution des troubles. Le médicament administré pendant la période d'allaitement parut avoir une action importante sur l'abondance de la sécrétion lactée et sur le développement rapide de l'enfant.

Neurasthénie

Observation du D^r J. ARNOLD GOLDMANN de Vienne (55)

XLI. — Observation résumée. — X..., 42 ans, commerçant, souffrait depuis plusieurs mois d'insomnies presque ininterrompues, au point que l'emploi quotidien d'agents hypnotiques s'imposait. Ces médicaments donnèrent lieu à des phénomènes secondaires, entre autres, de l'anorexie et une répugnance invincible pour tout aliment. En raison de cet affaiblissement des fonctions digestives, aucune nourriture n'était tolérée et les forces du malade diminuaient rapidement.

On prescrit la protyline (une cuillerée à café par jour).

A la fin de la première semaine du traitement le malade, qui n'avait supporté auparavant qu'un peu de lait, rarement un œuf ou une petite quantité de légumes, put prendre toutes sortes de nourritures légères, à doses minimes, mais sans répugnance.

Peu à peu l'appétit augmenta, les fonctions digestives se régularisèrent, et le malade put, sans le secours d'aucun hypnotique, jouir d'un sommeil paisible d'une durée de quatre à cinq heures.

L'influence suggestive de ce sommeil normal amena une amélioration progressive des phénomènes nerveux.

Deux mois après le début du traitement, le succès de la cure était indéniable et deux mois plus tard, l'état général était devenu bon, les forces et l'ardeur au travail retrouvées, le sommeil paisible.

Augmentation du poids du corps : 5 kilogrammes.

Neurasthénie

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI

XLII. — X..., neurasthénique invétéré avec prépondérance de troubles sexuels.

Ce malade avait été soumis au traitement local par les méthodes usuelles (douches, cathétérisme, faradisation locale), sans aucun succès.

Une tentative de traitement hypnotique avait échoué.

L'examen du sang ayant révélé une anémie prononcée (taux d'hémoglobine 42 pour 100) on soumit le malade à la médication martiale (ferri-protyline) associée au repos absolu et à la diète sexuelle.

A l'exception d'une constipation opiniâtre, le médicament fut bien-

toléré. On ajouta au régime des légumes verts et l'on fit prendre au malade un laxatif léger.

Le malade augmenta rapidement de poids ; une grande partie de ses troubles nerveux disparut ; au bout de deux semaines, le sommeil revint en même temps que s'améliorait l'état général. Sans aucun traitement local la prostatorrhée disparut complètement.

Neurasthénie

Observation du D^r GEORG BARTSCH de Vienne

XLIII. — M. J. L..., 40 ans, neurasthénique (surmenage) souffre de pesanteurs d'estomac après les repas ; l'appétit est languissant, les selles rares et irrégulières, la nutrition très compromise.

On prescrit une hydrothérapie ménagée, sous forme de lotions froides ; faradisation et massage et une diététique appropriée.

Dans le but de fournir au malade une alimentation plus riche on lui fait prendre quatre cuillerées à café de protyline chaque jour ;

8 jours après le début du traitement, l'appétit s'était déjà relevé.

8 jours plus tard, on constatait une sédation des troubles gastriques et la régularisation des selles.

Un mois après le début du traitement l'état général était très amélioré.

Le poids du corps avait augmenté de 3 kilogrammes.

Hystérie

Observation recueillie par le D^r JULIUS GNEZDA, dans le service
du P^r E. v. LEYDEN (Berlin)

XLIV. — Elise L..., 17 ans. Hystérie.

Cette jeune fille est atteinte depuis un an de chlorose avec gastralgie et vomissements. Depuis quatre semaines on a observé l'aphonie hystérique, de la lassitude, des maux de reins.

Cette malade a été traitée sans résultat par la valériane ; on lui a fait des lavages d'estomac.

Depuis son admission dans le service, à la suite de crises hystériques, la malade ne pouvait pas uriner ; il fallait lui appliquer des cataplasmes chauds sur la région supra-pubienne.

On lui fait prendre par jour 12 grammes de bromo-protyline. Deux

semaines après, la malade déclare d'elle-même « qu'elle ne se sent plus abattue comme avant. »

Au bout d'un mois elle quitte l'hôpital, son état est extrêmement amélioré.

On n'a pas observé d'acné à la suite de l'emploi de la bromo-protyline

Hystérie

Observation recueillie par le D^r JULIUS GNEZDA, dans le service
du P^r E. v. LEYDEN (Berlin)

XLV. — Clémence B..., 53 ans. Hystérie et maladie de Basedow.

La malade a déjà été traitée dans plusieurs établissements et possède une sorte d'idiosyncrasie psychique pour tous les médicaments dont elle connaît le nom, l'aspect, la saveur.

A l'occasion d'une crise plus violente que les précédentes, la malade prend une cuillerée à café de bromo-protyline, puis bientôt trois cuillerées par jour.

Après le délai d'une semaine, elle était plus calme. Le poulx s'améliorait, l'appétit augmentait et le poids s'était élevé de 109 livres à 112 livres mais elle commença à s'émouvoir précisément « de ce qu'elle était si calme ! » et refusa le médicament.

Environ dix jours plus tard, elle demanda d'ailleurs spontanément à le reprendre,

Hystérie

Observation recueillie par le D^r JULIUS GNEZDA, dans le service
du P^r E. v. LEYDEN (Berlin)

XLVI. — Anna W., 20 ans. Hystérie.

La malade en bonne santé apparente traîne la jambe droite par suite de contractures hystériques; l'anorexie est absolue. Le dosage de l'hémoglobine (Fleisch) donne 65 pour 100.

Poids, 119 livres.

On prescrit 9 grammes de ferri-protyline en trois fois, chaque jour.

Un second dosage de l'hémoglobine, cinq jours après le début du traitement ne révèle pas de modification appréciable; trois jours plus tard (fin de la première semaine) on note :

Taux d'hémoglobine, 85-90 pour 100.

Poids du corps, 122 livres.

Hystérie

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI

XLVII. — Femme E. K., garde-malade.

A la suite de surmenage professionnel, veillées, repas irréguliers, cette femme présenta des phénomènes hystériques caractérisés; évanouissements, convulsions hystériformes, migraines et vomissements nerveux alternaient. Anorexie totale.

On lui fit prendre chaque jour deux cuillerées à café de bromo-protyline et une cuillerée de ferri-protyline.

Le traitement fut accepté sans difficulté. Cependant, pour ménager autant que possible la susceptibilité de l'estomac, les deux préparations furent renfermées dans des capsules amylacées (3 capsules 1 h. 1/2 et 3 heures après le repas). La malade ingérait après les capsules 150 gr. d'eau de seltz artificielle ou de bière pour délayer fortement le suc gastrique afin que la digestion du médicament commençât seulement dans l'intestin.

Après trois semaines de cette médication on observa une éruption acnéiforme (acné bromique) qui céda rapidement à des bains savonneux.

Le malade devint beaucoup plus calme, les migraines disparurent, le poids augmenta, mais très lentement.

Le traitement fut continué; il amena une stimulation rapide et stable de l'appétit, si bien que cinq semaines après son début la malade, complètement guérie, quittait l'hôpital.

Épilepsie

Observation du D^r GEORG BARTSCH de Vienne

XLVIII. — A. M., 20 ans, sujette depuis des années à l'épilepsie convulsive; les attaques reviennent deux ou trois fois par semaine. Cette malade, qui est en outre fortement anémique, ne peut supporter les bromures qui produisent chez elle des troubles gastro-intestinaux et de l'acné bromique.

On prescrit la bromo-protyline à la dose de 2-3 cuillerées à café. Le médicament, facilement accepté, fut bien toléré, les troubles du côté de la peau et du tube digestif s'amendèrent pendant que l'appétit et le poids du corps augmentaient; les attaques épileptiques s'espacèrent.

Actuellement, après un traitement de 5 mois, les attaques ne se reproduisent plus qu'à 5 ou 6 semaines d'intervalle. Les doses du médicament ont été successivement abaissées dans les dernières semaines à une cuillerée par jour, puis à une cuillerée tous les deux jours.

Chorée

Observation du D^r MARIAN V. BILGORAJSKI

XLIX. — Karl H..., 11 ans. Enfant faible, anémié, atteint de chorée depuis quatorze jours.

On le soumet au traitement par la protyline bromée alternant avec la protyline pure (une cuillerée à café par jour de l'une ou de l'autre préparation).

Poids de l'enfant avant le début du traitement : 26 kilogrammes.

Au bout d'une semaine de cette médication le poids de l'enfant s'élève à 26 kg. 600.

Après un traitement de trois semaines les mouvements choréïques ont totalement disparu ; poids de l'enfant, 27 kg. 300.

(Cette rapide augmentation de poids est d'autant plus remarquable que pour un enfant de cet âge, l'accroissement annuel moyen du poids du corps est d'environ 1.500 à 1.800 grammes ; tandis que dans l'espace de un mois on observa ici un accroissement de 1.300 grammes.

La disparition des phénomènes choréïques pourrait être sans doute rapportée autant à l'amélioration de l'état général qu'à l'action propre du brome).



J. Siegmann rapporte encore 32 cas de névroses diverses (hystérie, épilepsie, chorée, neurasthénie) traités et améliorés par la bromo-protyline ; il n'a pas observé de phénomènes d'intolérance, même avec des doses élevées.

Entérite des Nourrissons

Observation du D^r GEORG BARTSCH de Vienne

L. — Enfant L..., 5 mois. Cet enfant, qui depuis sa naissance a été nourri au lait de vache, coupé d'eau, a déjà subi plusieurs poussées

d'entérite. Actuellement il est très émacié, les téguments sont ridés, l'abdomen ballonné, douloureux à la pression; le petit malade, agité, pleure constamment, dort à peine. Les selles sont nombreuses, liquides, vertes, parfois mêlées de masses glaireuses.

On prescrit le calomel à doses réfractées, des bains de camomille chauds, et l'on conseille aux parents, la mère ne pouvant allaiter, de prendre une nourrice.

Mais les circonstances n'ayant pas permis de trouver une nourrice, on eut l'idée d'ajouter au lait de la protyline (jusqu'à 2 cuillerées à café par jour).

Au bout de trois jours on nous fit savoir que l'enfant était plus calme et que les selles étaient moins abondantes; quatre jours plus tard la diarrhée était complètement arrêtée, l'aspect de l'enfant commençait à s'améliorer, et l'on n'observait plus la sensibilité de l'abdomen à la pression.

Après six semaines de traitement on notait une augmentation de poids de 2 kilogrammes.

Dysenterie chronique

Observation du D^r GEORG BARTSCH de Vienne

LI. — Monsieur H. F..., souffre depuis plusieurs années d'une dysenterie qui depuis 4 mois a pris le caractère qu'elle présente actuellement. Les selles sont très nombreuses (15 à 20 par jour), glaireuses et s'accompagnent de coliques.

On prescrit, sans résultat, le repos au lit, la diète, l'application de cataplasmes chauds; l'opium essayé augmente la fréquence des évacuations; le tannigène et le tannalbin en réduisent le nombre aux environs de 10 par jour.

Le malade, épuisé, ne pèse plus que 41 kilogrammes; on essaye la protyline à la dose de 3 cuillerées à café.

Quelques jours après le malade nous apprend qu'il n'a plus que 4 selles, en moyenne par jour. Cette amélioration s'est maintenue, si l'on excepte cinq ou six jours, où le nombre des évacuations atteignit quinze à peu près.

Trois semaines après le début du traitement par la protyline ont avait fait avec l'opium une nouvelle tentative qui n'avait abouti qu'à multiplier le nombre des selles.

Actuellement (six semaines de traitement) l'amélioration persiste; le poids du corps est de 43 kilogrammes.

Maladie de Basedow

Observation du D^r LEOPOLD NEKOWITSCH

LII. — Marie W..., 49 ans. Femme de chambre, atteinte de maladie de Basedow avec prédominance des troubles vaso-moteurs et tachycardie extrêmement pénible.

Diverses tentatives thérapeutiques ayant été faites sans succès, l'arsenic n'ayant donné aucun résultat, en essaya la protyline.

Le médicament fut bien toléré, ce qui doit être signalé dans ce cas où, parmi les symptômes habituels du goitre exophtalmique, survenaient fréquemment des vomissements.

Déjà, au bout de dix jours (15 grammes par jours) on remarquait une amélioration très lente mais régulièrement croissante : l'organisme profondément déprimé devenait plus fort, les digestions étaient meilleures et, fait capital, la tachycardie s'amendait.

Sous l'influence de la médication longtemps poursuivie (deux mois environ), l'insomnie nerveuse disparut, la tachycardie diminua de semaine en semaine, et la malade put être renvoyée.

Dans les derniers examens du poulx on compta 90 à 100 pulsations au lieu de 140 à 160 avant le début du traitement ; l'exophtalmie avait disparu, le goitre qui dans ce cas était très peu marqué n'avait subi aucun changement.

Le poids du corps avait augmenté de 4 kilogrammes.

La jeune fille avait bonne mine, mangeait et dormait bien ; elle put reprendre son service.

Depuis un ans aucune rechute n'a été observée.

Maladie de Basedow

Observation du D^r GEORG BARTSCH de Vienne

LIII. — M^{me} C. G..., 42 ans, constate depuis quelque temps qu'elle maigrit progressivement et que son cou augmente de volume ; en même temps elle se plaint d'insomnie, de palpitations et de faiblesse générale ; l'examen de la malade révèle une exophtalmie nette et l'existence d'un goitre mou, frémissant ; la tachycardie est intense (140 pulsations), la peau humide et

chaude. La malade émotive et irritable souffre, en plus, de fréquentes diarrhées.

Le traitement par les ferrugineux, l'arsenic, les bromures, la galvanisation, l'hydrothérapie, n'ont pas amené d'amélioration appréciable; on fait prendre à la malade 3 à 4 cuillerées à café par jour de protyline.

Au bout de quinze jours la malade se sent moins faible, l'appétit revient.

En six semaines elle augmente de poids de 3 kilogrammes; la tachycardie diminue — moyenne : 90 pulsations — en même temps le sommeil reparait.

Finalement on obtint une régression de l'exophtalmie et une diminution de la circonférence du cou de 4 centimètres environ.

* * *

A. Goldmann, cite encore deux cas de goître traités et améliorés par la protyline : le premier, goître parenchymateux, s'était développé chez un homme de 57 ans; en trois semaines l'oppression avait disparu; on obtenait une diminution de 3 centimètres sur la circonférence du cou. — Dans le second cas on observa en trois mois la disparition complète d'un goître lymphatique développé chez une jeune fille de 23 ans, anémique à un haut degré.

J. Siegmann, rapporte également deux cas de maladie de Basedow au début, traités par la bromo-protyline. La médication amena, en même temps qu'une amélioration portant sur la nutrition et l'état général, une régression marquée des divers symptômes, en particulier des troubles nerveux.

Critique des résultats. — Doses.

Mode d'administration. — Indications

L'examen des résultats publiés et de ceux que nous avons obtenus, met en relief les points suivants : parmi les effets favorables il en est un qui paraît constant, c'est l'excitation de l'appétit.

L'augmentation de poids du corps qui en résulte est généralement nette, rapide, marquée surtout au début du traitement : elle est parfois minime, rarement nulle.

Cette action sur la nutrition ne semble pas varier proportionnellement aux doses employées ; elle se produit tout aussi bien avec des doses faibles (1 à 10 grammes par jour) qu'avec des doses plus élevées (20 à 25 grammes). Il est vraisemblable que, lorsqu'on prescrit des doses massives, le médicament échappe en partie à l'absorption ; ce qui semblerait encore l'indiquer c'est d'abord les résultats obtenus dans le traitement des entérites — il ne faut pas attribuer aux effets du phosphore sur la nutrition la diminution presque subite des selles diarrhéiques : ici la protyline se comporterait, à notre avis, au moins immédiatement, comme une poudre inerte, le bismuth par exemple, l'action sur la nutrition ne se révélant que plus tard — c'est, en second lieu des expériences répétées que nous avons faites sur nous-même et sur des individus sains, où la protyline, aux doses de 20 à 30 grammes par jour, en deux fois, amène souvent un peu de constipation, c'est-à-dire agit comme dans les cas précités.

Aussi, bien que le médicament ne soit pas toxique, nous paraît-il plus judicieux de le prescrire à doses modérées (1 à 10 grammes par jour, en plusieurs fois) et d'ailleurs suffisantes puisque 10 grammes par jour correspondent à 0 gr. 27 de phosphore ou 0 gr. 616 d'anhydride phosphorique. Ce n'est que très exceptionnellement qu'il paraîtra utile de dépasser cette dernière dose ; en tout cas ce sera toujours sans inconvénient.

Quant aux combinaisons avec le fer et le brome on peut noter que les premières sont parfaitement tolérées, les malades n'accusent aucun des troubles gastriques que leur procurent souvent les préparations habituelles de fer ; pour les secondes, dans les observations que nous en citons, on remarque qu'elles ont provoqué une seule fois de l'acné bromique — et l'on n'eut même pas à interrompre la médication — et que, par contre, chez une épileptique qui présentait à l'égard des bromures une idiosyncrasie gênante, la même préparation put être administrée sans aucun effet fâcheux.

Dans les troubles de l'hématopoïèse, qu'il s'agisse d'anémies primitives ou consécutives à une infection grave, ou de chlorose, l'influence sur la multiplication des hématies semble appartenir aussi bien à la protyline pure qu'à sa combinaison avec le fer ; toutefois il est probable que si l'on administre l'albumine phosphorée simple, on n'agit sur l'état du sang que d'une façon médiate par le relèvement de la nutrition et de l'état général auquel le sang participerait secondairement ; quoiqu'il en soit ce que nous savons de la teneur en fer de l'hémoglobine suffit pour indiquer comme plus rationnel dans les dyscrasies sanguines le traitement par la combinaison ferrique.

Enfin, dans le goître exophtalmique les résultats du traitement thosphoré semblent particulièrement satisfaisants ; nous regrettons que l'occasion ne nous ait pas été offerte de les contrôler.

Mode d'Administration. — On peut prescrire le médicament, en plusieurs fois, soit pendant les repas soit dans leur intervalle.

La poudre, insoluble, sera mélangée aux aliments (soupe, purées) ou mieux agitée et délayée dans un peu d'eau ou de lait.

Indications. — Les indications de cette albumine phosphorée sont celles de la médication phosphorée organique en général ; en outre il semble qu'elle agisse favorablement dans le goître exophtalmique.

Pour ses combinaisons avec le fer et le brome, leurs indications sont les mêmes que celles de leurs composants.

Conclusions

Les agents de la médication phosphorée peuvent être, schématiquement, répartis en trois groupes :

- 1° Phosphore en nature ;
- 2° Combinaisons inorganiques du phosphore ;
- 3° Combinaisons phospho-organiques.

Le phosphore a des indications restreintes, il n'est pas exempt de dangers ;

Ses combinaisons inorganiques, *non assimilables*, sont, en clinique, inefficaces — en tant que médicaments phosphorés ;

Seules les combinaisons organiques du phosphore permettent un traitement rationnel, physiologique et méritent d'être retenues ;

Après d'autres expérimentateurs nous avons étudié un produit synthétique où l'acide phosphorique est artificiellement combiné à l'albumine et dont la composition centésimale aussi bien que les propriétés thérapeutiques correspondent sensiblement à celles des nucléines de l'organisme.

Vu : le Président de la Thèse,
LANDOUZY.

Vu : le Doyen,
M. DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur,
LIARD.

Bibliographie

1. C. v. VOIT. — Hermanns Handbuch der Physiol., t. VI, 1881. p. 80.
2. KRÜGER (F.). — *Z. f. Biologie*, t. XXXI, p. 1100.
3. TEISSIER (L.). — Thèse de Paris, 1876, p. 152.
4. BUNGE (G.). — Cours de Chimie biologique. Paris, 1891, p. 221-224.
5. GOSSMANN (H.). — Thèse d'Erlangen. 1898.
6. A. GILBERT et S. POSTERNAK. — La médication phosphorée envisagée au point de vue des échanges nutritifs de l'organisme. Paris, 1903, p. 5.
7. LUCIANI (L.). — Fisiologia del Diguino. Publ. de R. Inst. in Firenze, 1889.
8. MUNK (J.). — *Virchows Arch.*, t. CXXXI, 1893, suppl¹, p. 169.
9. KELLER (A.). — *Z. f. physiol. Ch.*, t. XXIX, p. 146.
10. FORSTER (J.). — *Z. f. Biologie*, t. IX, p. 297.
11. MARTINET (A.). — Les éléments actuels de la médication phosphorée. *Presse médicale*. Paris, 1901, N° 44.
12. MANQUAT (A.). — Traité de thérapeutique, t. I, p. 907.
13. MANQUAT (A.). — Ibid., p. 775 et suivantes.
14. STORCH. — Den acute Phosphorforgiftung, Kopenhagen, 1865.
15. ZADIK (H.). — *Plüger's Arch.*, t. LXXVII, p. 1.
16. BAUMSTARK (F.). — *Z. f. physiolog. Ch.*, t. IX, p. 144.
17. DIAKONOW (C.). — *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1867, p. 674.
18. SIEGFRIED (M.). — *Z. f. physiolog. Ch.*, t. XXII, p. 575.
19. PEKELHARING (C.-A.). — *Z. f. physiolog. Ch.*, t. XXII, 1896, p. 245.
20. WRÓBLEWSKI (A.). — Thèse Bern, 1894, p. 32.
21. STOKLASA (J.). — *Z. f. physiol. Ch.*, t. XXIII, 1897, p. 343.
22. LIEBERMANN (L.). — *Plüger's Arch.*, t. XLIII, 1888, p. 71.
23. HORBACZEWSKI (J.). — *Allgemeine Wiener med. Zeitung*, 1892.
24. GERMAIN SÉE. — *Bull. de l'Acad. de méd.*, 9 mai 1893, p. 502.
25. ROBIN (A.). — Ibid., 24 avril 1894. *Bull. gén. de thérapeutique*, t. CXXVIII, p. 393.
26. KOSSEL (A.). — *Monatssch. f. Geburtsh. u. Gyn.*, t. I, 1895, p. 175.
27. GUMLICH (G.). — *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 508.
28. POPOFF (P.). — Ibid., p. 533.

29. DANILEWSKI (A.). — « De l'influence de la lécithine sur la croissance et la multiplication des organismes ». *Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences*, t. CXXI, p. 1467. — « De l'influence de la lécithine sur la croissance des animaux à sang chaud ». *Ibid.*, t. CXXIII, p. 196.
30. WILDIERS. — « Inutilité de la lécithine comme excitant de la croissance ». *La Cellule*, 1900, t. XVII, N° 2, p. 385.
31. DESGREZ et ALY-ZAKY. — « De l'influence des lécithines sur les échanges nutritifs ». *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, LII, p. 794.
32. GILBERT et FOURNIER. — *Soc. de Biol.*, 9 février 1901.
33. SERONO (C.). — « Sur les injections de lécithine chez l'homme et les animaux ». *Giorn. de R. Acad. di med. di Torino*, An. LX, N° 6, et *Arch. ital. de biol.*, 1897, t. XXIII.
34. MICHELI. — « La lécithina ». *Settimana medica dello sperimentale*, Firenze, 1897, N° 48.
35. TONELLI (G.). — « Contributo clinico all'uso della fosfoluteina (lecitina) ». *Gazz. degli ospedali e delle cliniche*, 1898, N° 6.
36. MUGGIA. — « Sulle inezioni di lecitina el di tuorlo d'uovo nella cura dell'anemia ed atrepsia infantile ». *La Pediatria*, Napoli, 1898.
37. MAGNANI. — « Le inezioni endo-muscolari di fosfoluteina (lecitina Serono) in terapia oculare ». *Annali di oftamol.*, 1899.
38. FOA. — « Sui granuli eritrofili dei globuli rossi del sangue ». *Giorn. della R. Acad. di med. di Torino*, 1899, 22 décembre.
39. GILBERT et POSTERNAK. — *Loco cit.*, p. 42.
40. BÓKAI (A.). — *Z. f. physiol. Ch.*, t. I, 1877, p. 157.
41. HASEBROK (K.). — *Ibid.*, t. XII, 1887, p. 148.
42. KOCHER (A.). — *Archiv. für klin. Chirurg.*, 1901, p. 469.
43. SCHÆRGES (C.). — « Ueber Protynlin und organische Phosphorpräparate », *Pharmaceut. Centralblatt*, 1903, N° 1.
44. DESGREZ (A.) et ALY-ZAKY BEY. — « De l'influence comparée des composés organiques phosphorés sur la nutrition ». *Comptes rendus de la Soc. de Biol.* Paris, 1904, 12 novembre, t. LVII, p. 392. — « Influence des composés organiques phosphorés sur la nutrition ; sur le développement et la composition des tissus ». *Ibid.*, t. LVII, p. 440.
45. SCHÆRGES (C.). — *Loco citato*.
46. GAUTIER (A.). — *Chimie biol.*, t. III, p. 191.
47. BAZZILACUPO. — « Studio sintetico sui preparati organici di fosforo ; contributo clinico sperimentale sul Protynlin ». *Gazzeta internat. di Medicina*. Anno VII. Marzo 1904. Napoli.
48. FRANTZ DORN. — « Beitrag zur Phosphorbehandlung mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung des Protynlin bei Rachitis und Skrofulose ». *Deutsch. Aerzte-Zeitung*, N° 12, juin 1904.
49. GNEZDA (J.). — « Ueber Protynlin ». Aus der I medizinischen Universitätsklinik in Berlin (Direktor: Geh. Medizinal-Rat. Prof. Dr. v. Leyden) *Deutsch. Aerzte-Zeitung*, N° 9, 1^{er} mai 1903.
50. FRANTZ DORN. — *Loco citato*.

51. BILGORAJSKI (M.). — Aus dem. k. k. Wilhelminenspital in Wien « Protylin und dessen Eisen- und Bromkombinationen ». *Wiener klinische Rundschau*, N^{os} 11 et 12, 13 et 20 mars 1904, XVIII^e année.
 52. BARTSCH. — « Erfahrungen mit Protylin ». *Wiener klinische Rundschau*, N^o 48, 1904. — *Pharmakolog. und Therapeut. Rundschau*, N^o 4, 1904.
 53. NEKOWITSCH (L.). — « Zur therapeutischen Verwendung des Protylin ». *Neue Therapie*, N^o 2, 1904.
 54. GERHARTZ. — « Beitrag zur Phosphorbehandlung gewisser krampfartigen der Kinder ». *Therapie der Gegenwart*, N^o 5, 1904.
 55. GOLDMANN (A.). — « Sur la valeur diététique et thérapeutique de la protyline ». Vienne, 1904.
 56. BÜRGER (M.). — « Ueber Protylin und seinen Wert als Nahr- und Heilmittel insbesondere bei rachitischen Zuständen im Kindesalter ». Vienne, 1904.
 57. SIEGMANN (J.). — « Ueber die Anwendung des Protylin bei Neurosen ». *Aerztl. Central-Ztg*, N^o 6, 1904, et *Neue Therapie*, N^o 5, mai 1904.
 58. KORNFELD. — « Ueber Protylin und seine therapeutische Verwendung ». *Wiener medizinische Presse*, N^o 48, 1904.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Le phosphore dans l'organisme.	7
Médication phosphorée.	10
Une albumine phosphorée synthétique (protyline). — Ses propriétés physiques et chimiques.	18
Etude physiologique	24
Essais cliniques	40
Observations	46
Conclusions.	84
Bibliographie	85